

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE NICHT SEMINOMATÖSER,
MALIGNER HODENTUMOREN IM VERGLEICH
ZUR EINSCHLÄGIGEN LITERATUR**

**EINE SECHS - JAHRES - STUDIE AUS DER UROLOGISCHEN
ABTEILUNG DES KRANKENHAUSES
DER BARMHERZIGEN BRÜDER, MÜNCHEN**

MICHAEL SCHARF

1985

*Diss.
München*



Aus der Urologischen Abteilung des Krankenhauses
der Barmherzigen Brüder, München
Chefärzte: Prof. Dr. E. Elsässer und Dr. W. Schneider

BEHANDLUNGSERGEBNISSE NICHT SEMINOMATÖSER, MALIGNER
HODENTUMOREN IM VERGLEICH ZUR EINSCHLÄGIGEN LITERATUR
Eine Sechs-Jahres-Studie aus der urologischen Abteilung
des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, München

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
in der gesamten Medizin

vorgelegt von

Michael Scharf

aus München

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Elsässer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Mai 1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. LITERATURÜBERSICHT	3
I. Keimzelltumoren	3
1. Klassifizierung der Keimzell- tumoren	3
2. Pathologie und Histologie der nicht seminomatösen Hodentumoren	10
a) Teratome	10
b) Teratokarzinom	11
c) Embryonalzellkarzinom	12
d) Chorionkarzinom	14
e) Kombinationstumoren	16
3. Die Metastasierungswege der Keim- zelltumoren	16
4. Bedeutung und Morbidität der Hodentumoren	20
a) Altersverteilung	21
b) Seitenverteilung	21
c) Ätiologie	22
II. Diagnostik und Stadieneinteilung der Hodentumoren	25
1. Anamnese, körperliche Untersuchung, Probefreilegung	26
2. Labordiagnostische Untersuchungen	30
a) Allgemeine labordiagnostische Untersuchungen	30
b) Die Tumormarker α -Fetoprotein und HCG	31
- α -Fetoprotein (AFP)	32
- Human-Chorion-Gonadotropin (HCG)	32
- Bedeutung der Tumormarker für die Klinik	35

	Seite
3. Radiologische Untersuchungen	40
a) Thorax-Übersichtsaufnahme	40
b) Lymphographie	40
c) Infusions-Urographie (IUG)	42
d) Cavographie	42
4. Stadieneinteilung der Hoden- tumorerkrankungen	43
III. Therapie der malignen Hodentumoren	45
1. Die chirurgische Therapie	45
a) Die hohe inguinale Semi- kastration	45
b) Die retroperitoneale Lympha- denektomie (RLA)	46
- Operationstechniken der RLA	47
- Komplikationen der RLA	52
2. Die radiologische Therapie	55
a) Alleinige Radiotherapie (nach Semikastration)	55
b) Die Nachbestrahlung nach RLA	57
c) Die Vor- und Nachbestrahlung	57
d) Komplikationen der Bestrah- lungstherapie	58
3. Die Chemotherapie	59
a) Die Entwicklung der Chemothe- rapie	59
b) Der heutige Stand der Chemo- therapie	61
c) Komplikationen der Chemo- therapie	63
4. Prognose der Keimzelltumoren	64

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	69
I. Überblick über das Krankengut	69
1. Histologische Klassifizierung der Hodentumoren und deren Metastasen	70
2. Altersverteilung der Hodentumor-Kranken	73
3. Seitenverteilung der Hodentumoren	75
II. Eingesetzte Diagnostikverfahren und Stadieneinteilung der eigenen Fälle	76
1. Anamnese und Aufnahmebefunde	76
2. Labordiagnostische Untersuchungen	78
a. Allgemeine Labordiagnostik	78
b. Spezifische Tumormarker-diagnostik	79
- Pregnosticon-Test	79
- AFP und β -HCG-Bestimmung	80
3. Radiologische Untersuchungen	84
a. Thorax-Übersichtsaufnahme	85
b. Lymphographie	85
c. Infusionsurographie	85
4. Stadieneinteilung des untersuchten Patientenguts nach Abschluß der Diagnostik	86
III. Therapie der Kranken	81
1. Semikastration	87
2. Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)	88
a. Indikation zur RLA	88
b. Technik der RLA	89
c. Komplikationen	92
3. Stadieneinteilung nach der RLA	93
4. Die Nachbehandlung der Patienten	94
5. Kasuistik	99

	Seite
IV. Therapieergebnisse	102
1. Überlebensraten der Kranken	102
2. Nachuntersuchung der Kranken	104
V. Diskussion	107
D. ZUSAMMENFASSUNG	116

LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Während bei den reinen Seminomen des Hodens die hohe Semikastration mit nachfolgender Hochvoltbestrahlung des Lymphabflußgebietes - wegen der hohen Strahlenempfindlichkeit der Seminome - zu hohen Heilungserfolgen geführt hat, so daß diese Behandlungsform heute unumstritten ist, hat sich die optimale Therapieform der nicht-seminomatösen, malignen Hodentumoren erst in etwa herauskristallisiert: sie besteht in der ebenfalls stets vorzunehmenden hohen Semikastration mit nachfolgender retroperitonealer - und bei Befall von Nebenhoden und Samenstrang auch inguinaler - Lymphadenektomie. Je nach Lokalbefund und Lymphknotenbefall schließt sich noch eine zytostatische Behandlung an.

Die Reihenfolge der einzelnen Maßnahmen muß jedoch, je nach histologischer Klassifizierung des Tumors, sowie Staging und Grading variiert, d.h. dem Einzelfall angepaßt werden.

Der Blick in die Literatur zeigt deutlich, daß durch diese Variabilität und insbesondere durch den Einsatz neuer Zytostatika oder Zytostatika-Kombinationen die Behandlungsergebnisse beim nicht-seminomatösen Hodentumor in den letzten Jahren wesentlich verbessert und denen beim Seminom angenähert werden konnten.

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, das Krankengut der im Zeitraum von 1974 bis 1979 an der Urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, München, operierten Fälle von malignen Hodentumoren, die einer radikalen retroperitonealen Lymphadenektomie unterworfen wurden, nachzuuntersuchen.

Anhand der Untersuchung soll - soweit möglich - der Wert der einzelnen Therapieformen: Retroperitoneale Lymphadenektomie, vorausgehende oder nachfolgende Strahlenbehandlung oder Chemotherapie, eruiert werden. Gleichzeitig sollen die Ergebnisse der Behandlung am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder mit den Ergebnissen der einschlägigen Literatur verglichen werden.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Keimzelltumoren

1. Klassifizierung der Keimzelltumoren

Die Einteilungen der Germinalzelltumoren waren lange Zeit vielfältig und verwirrend, mit der Folge, daß die Prognose und Therapie der einzelnen Tumorarten schwer zu überblicken war.

Um Therapieverfahren entwickeln und überprüfen zu können, die der Schwere des Krankheitsverlaufes der verschiedenen Hodentumoren gerecht werden, bedarf es einer großen Zahl vergleichbarer Fälle.

Diesem Zweck wäre eine einheitliche internationale Klassifizierung der Hodentumoren dienlich.

Dieses Problem griffen in den frühen fünfziger Jahren DIXON und MOORE auf. Sie haben knapp 1000 Hodentumorpatienten der amerikanischen Armee untersucht, histologisch klassifiziert, die Therapie genau festgehalten und die Überlebenszeiten registriert.

Die Klassifizierung von DIXON und MOORE (29) hat ihre größte Bedeutung in den Vereinigten Staaten erreicht, ist aber auch auf dem europäischen Festland weit verbreitet.

Die Autoren gehen bei ihrer Klassifizierung davon aus, daß 96,5 % der Hodentumoren ihren Ursprung in Keimzellen finden, und nur 3,5 % der Testisneoplasien anderer Genese sind. Sie unterscheiden daher als zwei Hauptgruppen germinale und nichtgerminale Tumoren.

Die weitere Aufteilung der Keimzelltumoren wird aus folgendem Schema nach DIXON und MOORE (29) deutlich:



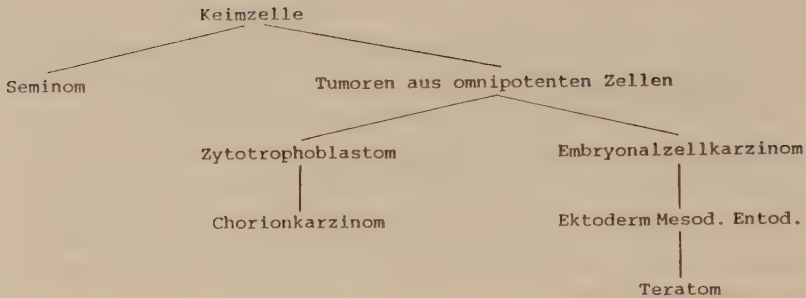


Abb. 1: Aufteilung der Keimzelltumoren nach DIXON und MOORE (29)

Aus der Abbildung 1 wird ersichtlich, daß die Keimzelle zwei Hauptgruppen von Neoplasien bilden kann: Seminome und Tumoren aus omnipotenten Keimzellen. Aus diesen Zellen können sich zwei Karzinomarten entwickeln: die Chorionkarzinome und die Embryonalzellkarzinome. Der These von DIXON und MOORE folgend, können die Embryonalzellkarzinome weiter eine der Embryonalentwicklung ähnliche Differenzierung über die drei Keimblätter zum Teratom durchmachen.

Durch die Auswertung der Häufigkeiten der untersuchten Tumorarten kamen DIXON und MOORE (29) zu fünf Hauptgruppen von Keimzelltumoren, die wiederum untereinander gemischt auftreten können.

- I. Seminom, rein
- II. Embryonalzellkarzinom mit oder ohne Seminom
- III. Teratom mit oder ohne Seminom
- IV. Teratom mit Embryonalzellkarzinom und/oder Chorionkarzinom und mit oder ohne Seminom
- V. Chorionkarzinom mit oder ohne Embryonalzellkarzinom und/oder Seminom

Tab. 1: Klassifizierung der Keimzelltumoren nach DIXON und MOORE (29)

Die Reihenfolge sagt nichts über die Malignität aus. Dies und die vielen Kombinationsmöglichkeiten, unter denen die Übersichtlichkeit leidet, gelten aus der Sicht des Klinik-ers als Hauptnachteile dieser Klassifikation (52, 104, 173).

Eine übersichtliche Systematik, die vor allem in Europa favorisiert wurde, stellten 10 Jahre später COLLINS und PUGH vor. Auch diese Klassifikation geht aus der Analyse von rund 1000 Hodentumormpatienten hervor. Nach HEDINGER u.a. (52, 104, 173) erweist sich dieses Schema im Klinikbetrieb als einfach zu handhaben, zweckmäßig und übersichtlicher.

Die Reihenfolge der Tumorguppen entspricht der zunehmenden Malignität, Kombinationstumoren bilden eine eigene Gruppe.

Die Klassifikation von COLLINS und PUGH stellt im Gegensatz zu DIXON und MOORE auf das histologisch morphologische Erscheinungsbild und nicht auf die Histogenese der Geschwulst ab. COLLINS und PUGH (25, 26) leiten nur die Seminome aus der Keimzelle ab. Die Theorie der aus der Keimzelle hervorgehenden omnipotenten Zelle verschiedener Differenzierung teilen sie - was die Teratome anbelangt - nicht. Sie tendieren zu der Auffassung, daß sich die Teratome aus Blastomeren entwickeln, die sich in früher Embryonalentwicklung einem organisierenden Einfluß entzogen haben.

I. Seminome (S)

II. Teratome

- a) Teratom differenziert (TD)
- b) Malignes Teratom intermediär Typ (MTI)
 - Malignes Teratom intermediär Typ A (MTIA)
 - Malignes Teratom intermediär Typ B (MTIB)
- c) Malignes Teratom anaplastischer Typ (MTA)
- d) Malignes Teratom trophoblastischer Typ (MTT)

III. Mischtumoren I + II

Tab. 2: Die Einteilung der Hodentumoren nach COLLINS und PUGH (25, 26)

In der Praxis erwies sich bei dieser Systematik die Unterscheidung von MTIB und MTA als äußerst schwierig und darüber hinaus als prognostisch nicht relevant (52, 54). Der von einigen Pathologen (52, 99, 175) geforderten Zusammenlegung dieser beiden Gruppen hat PUGH (123) 1976 zugestimmt. Heute wird daher der Typ MTIB und MTA unter MTU, Malignes Teratom undifferenziert, subsumiert. Für die Gruppe MTIA wurde die Bezeichnung MTI gewählt.

Kritik an dieser Klassifizierung wiederum übt MOSTOFI (107). Er hält diese für inkonsequent, da Tumoren wie MTIA, nach dem am weitesten differenzierten Element eingeteilt werden, MTT aber nach dem bösartigsten Anteil. Ferner kritisiert er, daß der Ausdruck Teratom für Tumoren verwendet wird, die definitiv Karzinome sind - Embryonalzellkarzinom und Chorionkarzinom nach DIXON und MOORE.

Die Klassifizierung von COLLINS und PUGH wurde 1968 von EDER (35) für den deutschen Sprachraum modifiziert, um hiermit in unserem Sprachraum eine einheitliche Regelung herbeizuführen.

Eine weitere Klassifizierung wurde von WURSTER (173) 1976 vorgelegt. Diese Einteilung baut auf der Einteilung von DIXON und MOORE und COLLINS und PUGH auf.

Er unterscheidet, der histogenetischen Unsicherheit entsprechend, Seminom und Teratome verschiedener Differenzierung. Das Alter der Erkrankten wird durch die Bezeichnung prä- und postpuberal berücksichtigt.

International scheint sich die 1973 von MOSTOFI und PRICE (108) im "Atlas of Tumor Pathology" vorgeschlagene Einteilung durchzusetzen. Förderung erfuhr sie 1976 von der WHO, als sich diese in ihrem Bestreben um eine einheitliche Klassifizierung für die von MOSTOFI in modifizierter Form entschied (109).

Die Einteilung der Hodentumoren nach MOSTOFI stellt eine Weiterentwicklung der Arbeit von DIXON und MOORE dar,

ohne den Nachteil der Unübersichtlichkeit zu übernehmen. MOSTOFI (107, 108) geht ebenfalls davon aus, daß der Ursprung der Teratome in der Keimzelle liegt. Er stützt sich dabei auf die Tierexperimente von STEVENS et al. (143) und die ultrastrukturellen Untersuchungen von PIERCE et al. (121). Der Ursprung der Teratome wird hier aus primitiven totipotenten Zellen abgeleitet, die als Embryonalzellkarzinome kategorisiert werden.

Tumoren mit einem histologischen Muster:

Seminome

typisches Seminom
anaplastisches Seminom
spermatozytäres Seminom

Embryonalzellkarzinome

Embryonalzellkarzinom - adult
Polyembryom
Embryonalzellkarzinom - infantil

Chorionkarzinom

Teratom

reif
unreif

Tumoren mit mehr als einem histologischen Muster:

Embryonalzellkarzinom und Teratom (Teratokarzinom)
Andere

Tab. 3: Die Klassifizierung der Keimzelltumoren nach MOSTOFI und PRICE (108)

Diese Klassifizierung wurde für die WHO nach zunehmender Malignität geordnet. In dieser Version wird die Übersichtlichkeit der Einteilung von COLLINS und PUGH mit der korrekten histologischen Bezeichnung von DIXON und MOORE verbunden.

Diese modifizierte Klassifizierung von MOSTOFI und SOBIN (109) wird in der folgenden Gegenüberstellung verwendet.

Trotz unterschiedlicher Beurteilung der Histogenese und der verschiedenen Aufschlüsselung lassen sich diese drei international anerkannten Klassifizierungen vergleichen (s. Tabelle 4, S. 9).

Einigkeit besteht in der Einteilung der Seminome, reinen Teratome und dem Chorionkarzinom. Die Unterschiede in der englischen und amerikanischen Klassifizierung zwischen malignen Teratomen vom intermediären Typ (MTI) und Teratokarzinomen einerseits und den malignen Teratomen undifferenziert (MTU) und den Embryonalzellkarzinomen andererseits, bleiben für den Kliniker von untergeordneter Bedeutung. Die beiden Gruppen entsprechen sich jeweils in ihrer Malignität und der einzuschlagenden Behandlungsstrategie.

Alle Ausführungen in dieser Arbeit beziehen sich auf die Klassifizierung der WHO.

TESTICULAR TUMOUR PANEL 1975
(modifiz. nach COLLINS und
PUGH 1964 und PUGH 1976)

DIXON und MOORE 1952

WHO 1975/1977
(nach MOSTOFI u. SOBIN)

SEMINOM, typisch
- spermatocytär

GRUPPE I: SEMINOM, rein

SEMINOM, typisch
- anaplastisch
- spermatocytär

TERATOM differenziert (TD)

GRUPPE III: TERATOM, rein
+ Seminom

TERATOM reif
unreif

MALIGNES TERATOM

intermediär (MTI)
(früher MTIA: mit
differenzierten oder
organoiden Anteilen)

TERATO-CARCINOM:
embryonales Carcinom
+ Teratom

MALIGNES TERATOM

GRUPPE II: EMBRYONALES CAR-
CINOM, rein
+ Seminom

EMBRYONALES CARCINOM, adult

undifferenziert (MTU)
(früher MTIB: ohne
differenzierte oder
organoiden Anteile und
MTA: anaplastisch)

DOTTERSACKTUMOR
(embryonales Carcinom, infantil)

DOTTERSACKTUMOR, rein
+ embryonales Carcinom

MALIGNES TERATOM
trophoblastisch (MTT)

GRUPPE V: CHORIONCARCINOM
rein
+ embryonales Carcinom
und/oder Seminom

CHORION-CARCINOM
+ embryonales Carcinom
oder andere Keimzelltumorangeile

Tab. 4: Gegenüberstellung der wichtigsten internationalen histologischen Klassifizierungen der Keimzelltumoren des Hodens (entnommen aus Tumorzentrum München (15'))

2. Pathologie und Histologie der nicht seminomatösen Hodentumoren

a) Teratome

Teratome sind komplexe Tumoren mit erkennbaren Elementen von mehr als einer Keimanlage. Die Bestandteile dieser Keimblätter können je nachdem, ob es sich um ein reifes oder unreifes Teratom handelt, verschieden weit entwickelt sein (54). Die Inzidenz der Teratome innerhalb der Gruppe der Keimzelltumoren beträgt 4 - 9 % (29, 47, 131). Die Krankheit macht durch ein allmähliches Anschwellen des Hodens mit oder ohne Schmerzen auf sich aufmerksam. Dies kann in jedem Alter geschehen, vermehrt aber im ersten bis dritten Lebensjahrzehnt.

Bei 24 % der Patienten werden schon bei der ersten klinischen Untersuchung Metastasen nachgewiesen, die zu je 63 % Teratome und Embryonalzellkarzinome und zu 25 % Chorionkarzinome sind (107, 108).

Makroskopisches Bild:

Der Hoden präsentiert sich meist vergrößert. Die Tunica albuginea kann, je nach Größe des Tumors und der Verdrängung des normalen Hodengewebes, ausgebeult und knotig erscheinen.

Beim Schnitt des Hodens zeigt die honiggelbe Fläche Zysten verschiedenen Ausmaßes, gefüllt mit klarer, gelatinöser oder mukinöser Substanz. Dazwischen variiert Haufen von solidem Gewebe und Inseln von durchscheinendem Knorpel, teilweise auch Knochenanteile. Nekrosen und Hämorrhagien sind selten (76, 107, 108, 131).

Mikroskopisches Bild:

Hier zeigen sich die für die Bezeichnung Teratom notwendigen Bestandteile der Keimanlage, wie ektodermale Elemente (z.B. Plattenepithel, neurales Gewebe), entodermale Elemente (z.B. gastrointestinales und respiratorisches Gewebe) und mesodermales Gewebe (z.B. Knochen, Knorpel, Muskel).

Beim reifen Teratom sind diese Bestandteile teilweise makroskopisch erkennbar. Die Einteilung muß dennoch histologisch erfolgen, da Teratome häufig auch undifferenzierte Anteile enthalten. (108).

Reife Teratome sind an sich gutartig, doch können im befallenen Gewebe maligne Bestandteile nie ganz ausgeschlossen werden. Die Bezeichnung des reifen Teratoms als benigne ist daher abzulehnen (94, 108).

Unreife Teratome bestehen aus primitiven Neuroektoderm, Entoderm oder Mesoderm. Sie kommen nach MOSTOFI (108) in reiner Form jedoch nur selten vor.

Die Unterscheidung zwischen reifem und unreifem Teratom hat keine therapeutische und prognostische Bedeutung. Die britische Klassifikation verzichtet daher auf diese Unterteilung (104).

b) Teratokarzinom

Teratokarzinome sind Tumoren, in denen mindestens zwei getrennte histologische Strukturen auftreten: Embryonalzellkarzinom und Teratom.

Die Häufigkeit beträgt zwischen 14 % und 32 % der Germinalzelltumoren (29, 47, 99, 107, 108, 131). Gewöhnlich tritt der Tumor im dritten Lebensjahrzehnt, manchmal auch

früher auf. Die bestimmenden Symptome sind Vergrößerung des Hodens und Schmerzen. Etwa 20 % der Patienten zeigen bereits Symptome, die auf Metastasen zurückzuführen sind.

Die Metastasen von Teratokarzinomen sind bis zu 80 % Embryonalzellkarzinome. In 30 % enthalten die Metastasen Chorionkarzinom- und zu 40 % Teratomanteile (107, 108, 131, 173).

Makroskopisches Bild:

Von den Hodentumoren ist das Teratokarzinom bei der Erstuntersuchung meist schon sehr groß und als Tumor leicht erkennbar. Die Schnittoberfläche zeigt das Bild eines zystischen Teratoms, ferner feste Gebiete mit Hämorrhagien und Nekrosen. Der Hoden ist oft vollkommen vom Tumorgewebe ausgefüllt.

Mikroskopisches Bild:

Zusätzlich zu dem unten beschriebenen Embryonalzellkarzinom zeigen sich ein oder mehrere Teratomanteile. Diese können sehr klein sein, z.B. nur eine Knorpelperle (76).

c) Embryonalzellkarzinom

Embryonalzellkarzinome sind primitive Keimzelltumoren mit Zellen, die embryonale und anaplastisch epitheliale Erscheinungsformen bieten.

Beim Embryonalzellkarzinom sind drei Typen zu unterscheiden:

- der häufige Erwachsenentyp
- das sehr seltene Polyembryom
- der infantile Typ, auch Dottersack- oder Entodermalsinustumor genannt, der der häufigste Tumor bei Säuglingen und Kindern ist.

In dieser Arbeit soll auf diesen frühkindlichen Typ nicht näher eingegangen werden.

Die Häufigkeit des Embryonalzellkarzinoms vom adulten Typ beträgt bei MOSTOFI 20 %, bei anderen Autoren zwischen 20 - 32 % (29, 99, 119, 131).

Der Tumor tritt meist im dritten Lebensjahrzehnt auf, seltener am Ende des zweiten Lebensjahrzehnts oder sehr selten bei alten Patienten.

Zum Zeitpunkt der Hospitalisierung haben etwa die Hälfte der Kranken klinisch nachweisbare Metastasen. Diese sind zu 96 % Embryonalzellkarzinome, zu 8 % Teratome und zu 5 % Chorionkarzinome (108, 132).

Makroskopisches Bild:

Im Gegensatz zum Teratokarzinom ist das Embryonalzellkarzinom normalerweise ein kleiner Tumor. Er ersetzt teilweise oder ganz das Hodengewebe, wobei die Kapseloberfläche ausgebeult sein kann.

Der Tumor infiltriert frühzeitig Nebenhoden und/oder Samenstrang. Die Prognose verschlechtert sich dadurch erheblich. MOSTOFI (108) berichtet, daß der Tumor bei 10 % - 20 % der Kranken die Hodengrenzen bereits überschritten hat.

Die Schnittoberfläche zeigt sich vielfältig. Das grau-weiße, hervortretende, weiche Gewebe kann glatt oder granuliert sein und enthält große hämorrhagische und nekrotische Bezirke.

Mikroskopisches Bild:

Die epithelartig angeordneten Tumorzellen zeigen eine Vielfalt in Größe, Form und Anordnung. Solide Zellstränge, Drüsenschläuche und Papillen können vorkommen. Die Zellen sind meist groß und pleomorph, ohne feste Zellgrenzen. Das Zytoplasma kann homogen, amphophil oder mit Vakuolen

durchsetzt sein. Die Zellkerne sind oval oder rund, teilweise mit Kernvakuolen. Häufig finden sich Mitosen, ein- oder mehrkernige Riesenzellen und Embroid-Bodies (108).

d) Chorionkarzinom

Das Chorionkarzinom ist von allen Hodentumoren derjenige mit der schlechtesten Prognose.

Für die Diagnose Chorionkarzinom müssen folgende drei Kriterien erfüllt sein:

Die Anwesenheit von

- Zellen des Synzytiotrophoblasten
- Zellen des Zytotrophoblasten
- zottenartige Strukturen, in denen obige Zelltypen angeordnet sind (25, 26, 53, 76, 173).

Das Vorkommen eines reinen Chorionkarzinoms ist sehr selten. COLLINS und PUGH (25 26) fanden unter 1050 Fällen keines, MOSTOFI (108) fand unter 6000 Hodentumoren im "American Testicular Tumorregister" des "Armed Forces Institute of Pathology" 18 Fälle.

Diese reine Form tritt nahezu ausschließlich in der zweiten und dritten Lebensdekade auf. Symptome sind meist schon auf Metastasen zurückzuführen, da diese Tumoren schnell hämatogen streuen, der Primärtumor aber klein ist und kaum Beschwerden verursacht (108).

Bevorzugt tritt das Chorionkarzinom als Kombinations-tumor mit einer Häufigkeit von etwa 2 % aller Keimzell-tumoren auf (25, 26, 30, 55, 108). Schon geringste Anteile trophoblastischen Gewebes in einem Hodentumor sind für die erhebliche Verschlechterung der Prognose entscheidend und rechtfertigen die Bezeichnung Chorionkarzinom (76). Diese Anteile sind aufgrund ihrer oft nur minimalen Größe schwer zu entdecken und können daher leicht übersehen werden. So schreiben KÖRNER (76) und SIGEL (132), daß

bei ca. 30 % aller metastasierenden Hodentumoren mit letalem Ausgang Chorionkarzinomanteile in den Metastasen nachweisbar waren, bei Primärtumoren jedoch nur bei ca. 6 %.

Das Chorionkarzinom metastasiert nahezu zu 100 % wieder als Chorionkarzinom, hauptsächlich hämatogen, aber auch lymphogen (67, 76, 108). Die Lunge ist zu 100 % betroffen. Bei der Diagnose des Tumors haben 90 % der Patienten bereits Metastasen (108, 131).

Makroskopisches Bild:

Der Hoden zeigt sich gewöhnlich äußerlich normal oder nur wenig vergrößert. Die Oberfläche kann sich glatt oder knotig anfühlen. Beim Schnitt zeigen sich häufig ausgedehnte Hämorrhagien und Nekrosen, die das grauweiße Tumorgewebe in die Pheripherie verdrängen.

Bei den gemischten Formen erscheint das Chorionkarzinom oft nur als hämorrhagischer Punkt in einem zystischen oder soliden Tumor. Solche kleinen Blutungsbezirke sind daher immer als verdächtig zu werten (108).

Mikroskopisches Bild:

Hier sind hauptsächlich zwei Zelltypen dominant:

- Synzytiotrophoblasten:

Sie sind groß und mit vielen irregulären, hyperchromatischen Kernen in einem Zytoplasma, das meist eosinophil oder amphophil ist und viele Vakuolen enthält.

- Zytotrophoblasten:

Diese Zellen sind weitgehend gleich, mittelgroß und dicht gepackt mit klaren Zellgrenzen. Im hellen Zytoplasma erkennt man einen Kern.

e) Kombinationstumoren

Die oben dargestellten Keimzelltumoren können mit Seminomen kombiniert sein. Die Häufigkeit dieser Tumorart beträgt bei COLLINS und PUGH (25, 26) 16 %, bei anderen Autoren nur unter 5 % (99, 173).

Die Malignität und die Prognose dieser Kombinationstumoren hängen vom jeweils bösartigsten Anteil ab, unabhängig von dessen Größe. Die Tumoren werden daher nach dem histologischen Typ dieses Anteils benannt und die therapeutischen Maßnahmen des Kliniklers darauf ausgerichtet (76).

3. Die Metastasierungswege der Keimzelltumoren

Die Aussaat der Tumorzellen der Hodentumoren geschieht hauptsächlich über den Lymphabfluß des betroffenen Hodens. Ausnahmen bilden die hämatogene Metastasierung des Choriokarzinoms und die gelegentliche Infiltration des umliegenden Gewebes.

Das Grundmuster der Lymph- und Blutversorgung des Hodens wurde schon 1910 mittels Farbstoffinjektionen von JAMIESON und DOBSON (64) nachgewiesen. Sie stellten fest, daß jeder Hoden zwar über ein eigenes Lymphsystem verfügt, die beiden Systeme jedoch kommunizieren.

Aus dem interstitiellen Lymphgeflecht des Hodens sammelt sich die Lymphe in 4 bis 8 größeren klappenreichen Gefäßen, die zunächst dem Funiculus spermaticus und anschließend der jeweiligen Vena testicularis folgen. Nach Überkreuzung des Ureters münden sie in die Nodi lymphatici lumbales ein, die retroperitoneal in Höhe von LWK 1 bis LWK 4 vor, hinter, seitlich und zwischen Vena Cava und Aorta gelegen sind. Die regionären Lymphknoten des Hodens finden sich überwiegend nahe der Einmündung der Venae

testicularis im Bereich der Nierenstiele. Da hier die primäre Lymphfilterstation der Testes ist, siedeln sich Metastasen überwiegend zuerst hier ab (18, 24, 124, 133).

Die hohe Lage der regionären Hodenlymphknoten liegt in der Entwicklungsgeschichte der Hoden begründet: sie descendieren vom Abdomen durch die Leistenkanäle ins Skrotum und nehmen dabei Arterien, Venen und Lymphgefäße mit. Im Gegensatz dazu verlaufen die Lymphbahnen des Skrotums und des Nebenhodens - entwicklungsgeschichtlich das Ende des Wolff'schen Ganges - mit Arterien, Venen und Ductus deferens entlang der Arteriae und Venae iliaca interna. Nebenhodentumoren metastasieren deshalb zunächst inguinal und ins kleine Becken. Hodentumoren tun dies in der Regel nur dann, wenn sie den Nebenhoden infiltrieren oder iatrogen Anschluß an das Lymphabflußgebiet des Nebenhodens gefunden haben.

Der iatrogene Anschluß geschieht z.B. bei der Orchiopexie, bei Herniotomien, Punktionen des Hodens oder durch Stanz- und Feinnadelbiopsien. In diesen Fällen muß bei der Lymphadenktomie dieser Metastasierungsweg berücksichtigt werden, die Prognose ist schlechter. Bei Verdacht auf Hodentumor sind daher oben aufgeführte Manipulationen am Hoden kontraindiziert (112, 133, 140, 153).

Die Lymphbahnen des rechten Hodens laufen größtenteils zwischen Vena cava und Aorta, also aorto-caval, und prae-caval. Belegt wird dies durch die Untersuchungen von RAY et al. (124):

- 69 % der Metastasen lagen im aorta-cavalen Bereich
- 31 % prae-caval
- 16 % para-caval.

Ipsilateral im Bereich der Vena iliaca communis fanden sich prae-iliakal 16 %, para-iliakal 15 % der Metastasen.

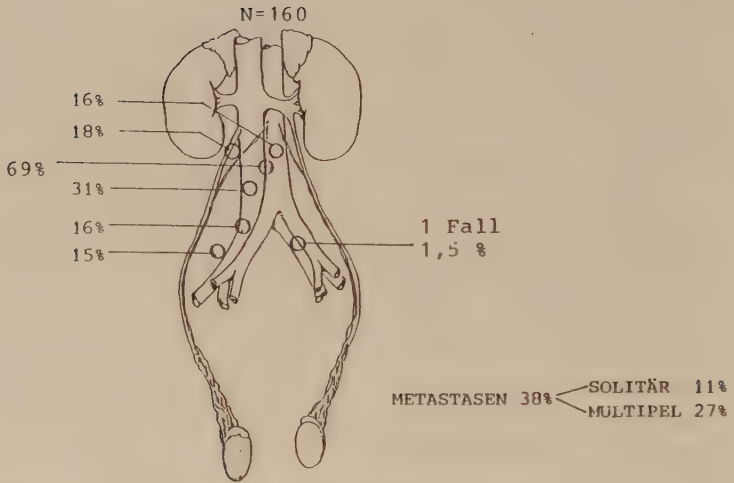


Abb. 2: Häufigkeit der Metastasenlokalisation rechts bei einseitiger bzw. bilateraler Metastasierung (mod. n. RAY et al. (124), entnommen aus NAGEL (112))

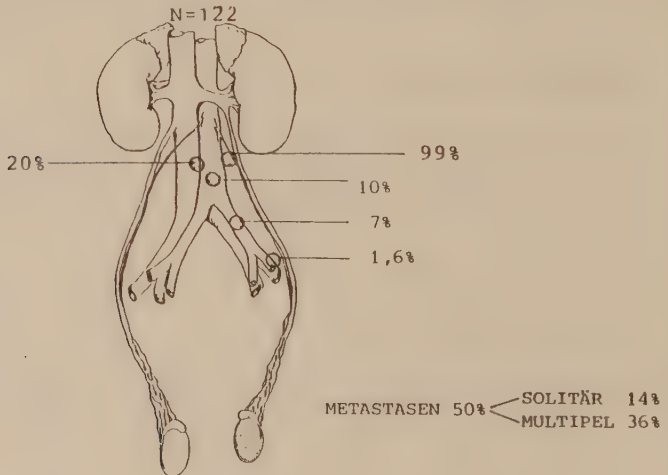


Abb. 3: Häufigkeit der Metastasenlokalisation links bei einseitiger bzw. bilateraler Metastasierung (mod. n. RAY et al. (124), entnommen aus NAGEL (112))

Die RAY-Studie, die die Lage der Metastasen zu systematisieren versucht, beruht auf der Auswertung von 283 retroperitonealen Lymphadenektomien (RLA), durchgeführt von 1944 - 1971. Von diesen 283 Patienten hatten 43 % (122) einseitige oder bilaterale Metastasen, 11 % (38) waren inoperabel.

Das durch Lymphographien festgestellte Überkreuzen (crossing-over) rechter Lymphbahnen im unteren und mittleren Lumbalwirbelbereich nach links und der gemeinsame Lymphstrom von links und rechts im para-aortalen Bereich wurde bestätigt (18, 24, 40, 61, 76, 92). 15 % der Metastasen rechter Hodentumoren befanden sich kontralateral im para-aortalen Bereich.

Die Lymphbahnen des linken Hodens laufen eng mit der Aorta verbunden, prae- und paraaortal. Wie aus dem Schema nach RAY et al. (124) ersichtlich, lagen 99 % der Metastasen im para-aortalen Gebiet, überwiegend zwischen den Nierengefäßen und dem Abgang der Arteria testicularis.

Das aorto-cavale Lymphgeflecht, zum rechten Hoden gehörend, war zu 20 % befallen, repräsentiert also den kontra-lateralen Befall linksseitiger Hodentumoren.

Bedeutsam ist im Hinblick auf Operationen und mögliche Minderungen postoperativer Ejakulationsstörungen die Tatsache, daß in keinem Fall prae- oder para-cavale Knoten befallen waren. Dies gilt auch für den kontralateralen Befall der iliakalen Lymphknoten, die bei Hodentumoren links nicht, bei Hodentumoren rechts einmal befallen waren.

Das Überkreuzen des Lymphstromes von links nach rechts kommt nach dieser Untersuchung nicht vor. In Fällen, in denen der linke Lymphabfluß durch Metastasen blockiert wird, scheint dagegen eine Aussaat der Tumorzellen auch entgegen dem Lymphstrom nach rechts möglich (133). Dieser Arbeit von RAY et al. stehen Beobachtungen von JAVADPOUR et al. und anderen Autoren (67, 119) gegenüber, die ver-

einzelnt doch Metastasen um die rechten Nierenstiele bei linksseitigen Hodentumoren sahen. Darüber hinaus wurde in einigen lymphographischen Studien auch ein "Crossing over" von links nach rechts nachgewiesen (24, 40, 61, 92, 162).

Von der Lymphknotengruppe aus der Region der großen Nierengefäße führen die Lymphbahnen in die Cisterna chyli, die variabel zwischen Th 12 und L 2 aorto-caval liegt. Hier beginnt der Ductus thoracicus, der durch den Hiatus aorticus und dann hinter dem Ösophagus läuft, um im Angulus venosus in die Vena jugularis zu münden. Hier liegt der letzte Lymphknoten, den die Lymphe und die Tumorzellen vor dem Eingang ins Blutsystem passieren. Bei Metastasenbefall vergrößert sich dieser Lymphknoten und wird dann "Virchow'sche Drüse" genannt.

Zu diesem Hauptlymphweg entdeckten BUSCH et al. (18) Nebenlymphwege, die von den Lymphknoten um die Nierenhili direkt in das Mediastinum führen und dort frühzeitig Metastasen setzen können.

Nach Überwinden der Lymphknoten im Angulus venosus erfolgt die Metastasierung hämatogen, zunächst meist in die Lungen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hodentumorerkrankung ist bei 40 - 50 % aller Kranken bereits eine Metastasierung erfolgt (57, 131, 133, 150).

4. Bedeutung und Morbidität der Hodentumoren

Die Bedeutung der Hodentumoren scheint mit einer Häufigkeit von nur 0,5 % - 2 % unter allen Tumoren des Mannes (5, 47, 53, 139) und zwischen 4 % - 13 % bei den Malignomen des männlichen Urogenitaltrakts (30, 153) von untergeordnetem Rang zu sein.

Dieses Bild ändert sich jedoch, wenn die Häufigkeit zu der Altersverteilung in Beziehung gesetzt wird. Bei den 20 - 35jährigen ist die häufigste Tumorerkrankung die des Hodens, 60 % der betroffenen Kranken sind zwischen 25 und 44 Jahre alt (47, 67, 131, 132, 153, 173). Die Hodentumoren, deren Inzidenz zunimmt (5) und die zu 95 % - 99 % bösartig sind (5, 173), stellen daher eine relativ häufige und schwerwiegende Erkrankung in der aktiven und reproduktiven Lebensphase des Mannes dar.

a) Altersverteilung

Die Häufigkeitsgipfel der Hodentumorerkrankungen innerhalb der Altersgruppen sind abhängig von der Tumorart.

Teratome und Embryonalzellkarzinome treten ab dem 15., vermehrt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf.

Die Mehrzahl der Seminome findet sich im vierten und fünften Lebensjahrzehnt (53, 173).

Das mögliche Erkrankungsalter für Hodentumoren reicht allerdings vom Säugling bis zum Greis (131). So berichten MORROW u. SOLOWAY (106) über einen 77-jährigen und TUTTLE et al. (152) sogar über einen 96-jährigen Kranken mit Embryonalzellkarzinom. Diese beiden Fälle stellen in der Literatur aber die Ausnahme dar.

b) Seitenverteilung

DIXON und MOORE (29) fanden in ihrer Untersuchungsreihe von 990 Armeeangehörigen mit Hodentumoren zu 54 % rechtsseitigen und zu 46 % linksseitigen Befall. Andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen (47, 147). Als Ursache für den, wenn auch nur gering, erhöhten Befall des rechten Hodens wird der etwas spätere Deszensus diskutiert. Auch die stärkere Wärmeexposition, bedingt durch die meist körperlähere Lage des rechten Hodens, wird als Ursache in Erwägung gezogen (173).

In seltenen Fällen kann eine Doppelseitigkeit der Hodentumoren auftreten. GILBERT und HAMILTON (45) fanden bei 7000 Neoplasien des Hodens nur 144 Fälle (2 %) von Beidseitigkeit. Die Erkrankung kann gleichzeitig, aber auch mit einer zeitlichen Verschiebung von Monaten und Jahren auftreten, jedoch meist in der reproduktiven Lebensphase (146). Durchschnittlich tritt der erste Tumor in diesen Fällen etwas später auf als bei einseitigem Befall, weil es sich zur Hälfte um Sekundärtumoren, vorwiegend um Retikulosarkome handelt, die den Altersdurchschnitt heben (68, 173).

Nach WURSTER (173) ist der Tumor der kontralateralen Seite als selbständige Erkrankung zu betrachten und nicht als metastatische Absiedlung der ipsilateralen. WURSTER u.a. (173, 78, 132) begründen das mit dem häufigen Fehlen sonstiger klinisch nachweisbarer Metastasen, dem meist gegebenen zeitlichen Abstand zwischen dem Auftreten beider Tumoren und der Beobachtung unterschiedlicher histologischer Bilder.

c) Ätiologie

Trotz des häufig in der Anamnese von Patienten angegebenen Hodentraumas, zwischen 8 % und 38 %, scheidet es zumindest für Teratome, Embryonalzellkarzinome und Chorionkarzinome als Ursache aus (47, 76, 119, 173). Für Seminome wird ein Trauma von einigen Autoren, zumindest in bestimmten Fällen, als Ursache in Erwägung gezogen (65, 68).

Übereinstimmend wird davon ausgegangen, daß oft erst das Trauma bzw. der Schmerz die Aufmerksamkeit des Patienten auf den Hoden lenkt, er so u.U. eine Schwellung feststellt, und dann den Arzt aufsucht (67, 76, 131, 174).

Über die eigentliche Ätiologie der Keimzellgeschwülste besteht noch weitgehend Unklarheit. Doch lassen sich aus

verschiedenen Untersuchungsreihen Zusammenhänge ableiten, die für die Genese in Frage kommen könnten (67, 76, 173).

Erbliche und/oder Umweltfaktoren spielen sicher eine Rolle, da die Zahl der Hodentumorfälle in verschiedenen Kulturkreisen und Rassen stark differiert.

So beträgt die Inzidenz pro Jahr unter der Bevölkerung von Deutschland, England und Wales 2,5/100 000 Einwohner, in Amerika 2,2 100 000 Einwohner, in Uganda z.B. aber nur 0,09/100 000 Einwohner (107). DIXON und MOORE (29) und JOHNSON et al. (68) fanden bei den Hodentumorerkrankungen in Amerika nur 1,3 - 3 % Schwarze. Asiaten werden nach JOHNSON dreimal seltener befallen als Europäer. LEE et al. (83) stellten allerdings fest, daß die Hodentumorfrequenz in Japan ansteigt, so daß das Erkrankungsrisiko mittlerweile höher ist als in Amerika. Sie führen dies auf geänderte Lebens- und Umwelteinflüsse zurück.

Ein weiterer Zusammenhang, auf den schon 1906 CHEVASSU (23) hinwies, besteht zwischen Kryptorchismus und Hodentumoren.

Die Häufigkeit des kryptorchen Hodens beträgt nach CAMPBELL (20) 0,28 %. Er ermittelte diese Zahl durch Auswertung von mehreren Armeestatistiken, in denen insgesamt 10 000 000 Männer erfaßt wurden.

Die Inzidenz von Hodentumoren bei nicht deszendiertem Testis schwankt in der Literatur zwischen 2,4 % und 11,6 %. Entsprechend wird die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung eines kryptorchen Hodens gegenüber einem normalen, abhängig von der Lage, zwischen 20- und 50-mal höher eingeschätzt (29, 43, 45, 67, 68, 108, 173).

Bei Abdominalhoden beträgt das Erkrankungsrisiko etwa 20:1, bei Inguinalhoden 80:1 (30, 48).

Fehlgelagerte Hoden werden, bis auf wenige Ausnahmen mechanischer Hindernisse, als Erscheinungsbild einer System-

erkrankung bzw. Entwicklungsstörung des männlichen Urogenitaltrakts gewertet (47, 76, 173).

Damit kommt als Ursache für den verstärkten Hodentumorbefall bei Kryptorchismus auch die genetisch bedingte Entwicklungsstörung in Betracht. Hierfür sprechen der zu 24 % vorkommende Tumorbefall und die zu beobachtende Atrophie des deszendierten (kontralateralen) Testis (43, 173).

Als sekundäre Schädigung wirken die erhöhte Temperatur und der verstärkte Druck im fehlgelagerten Testikel. Werden kryptorche Hoden nicht vor dem sechsten, besser noch vor dem zweiten Lebensjahr operiert (51), ist damit zu rechnen, daß sie einer fortschreitenden peritubulären Fibrose mit Rückbildung der Keimzellen, verfallen (47, 67, 68, 153, 173).

JOHNSON (69) hält ferner einen Zusammenhang von Atrophie, unabhängig der Genese, und Hodentumoren für möglich. Er geht dabei, gestützt auf Experimente von FALIN (39) von einer Substanz aus, die bei dem atrophischen Prozeß aus dem nekrotischen Gewebe freigesetzt wird und bei den umliegenden Zellen eine maligne Entartung induziert.

Ein weiterer Zusammenhang wird zwischen Mumpsorchitis und dem Auftreten von Hodentumoren vermutet (46, 108, 131). GIERSTEN (44) fand bei 4 % von 120 Hodentumorpatienten eine durchgemachte Mumpsorchitis. GIERSTEN führt in diesen Fällen die Neoplasie zum einen auf die durch Atrophie bedingte Hormonstörung zurück, zum anderen hält er eine direkte Wirkung der Mumpsviren für möglich.

II. Diagnostik und Stadieneinteilung der Hodentumoren

Anlaß für die Konsultation des Arztes durch die Patienten mit Hodentumoren werden meistens Schmerzen, auch traumabedingt, oder Schwellungen im Skrotalbereich sein.

Der Verdacht auf Hodentumor ergibt sich für den Arzt aus der Anamnese und dem Befund der körperlichen Untersuchung.

Ein Überblick über den weiteren Untersuchungsverlauf bei der Verdachtsdiagnose Hodentumor gibt folgendes Schema:

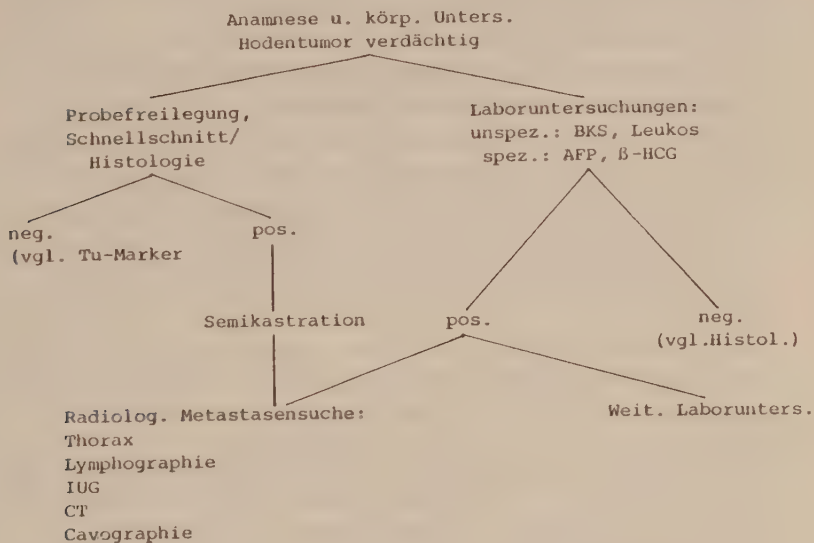


Abb. 4: Untersuchungsablauf bei der Verdachtsdiagnose Hodentumor

Bei etwa 50 % der Kranken können mit diesen Diagnoseverfahren Metastasen nachgewiesen werden (58).

Das Ziel der verschiedenen ineinandergreifenden, sich unterstützenden diagnostischen Methoden ist die Feststellung der Art und des Stadiums der Tumorerkrankung, denn

beide Kriterien bestimmen das therapeutische Vorgehen (42). Somit hängt der Therapieerfolg wesentlich von der Sorgfalt ab, mit der die Klassifizierung und Stadieneinteilung vorgenommen wird.

1. Anamnese, körperliche Untersuchung, Probefreilegung

Die Anamnese bei Kranken mit Hodentumoren dauert oft mehrere, im Durchschnitt 4 - 6 Monate, bis eine adäquate Behandlung einsetzt (32, 118, 131, 153).

Im "klassischen" Fall beginnt die Erkrankung mit einer langsam zunehmenden, zumeist schmerzlosen Schwellung im Skrotalfach. In etwa einem Fünftel der Fälle sind jedoch auch Schmerzen symptomatisch, häufig bis in die Inguinalgegend ausstrahlend. Die Schmerzen können verursacht sein durch akute Hämorrhagien im Tumorgewebe, die schwellungsbedingte Spannung der Tunica albuginea oder durch mechanischen Zug des oft stark vergrößerten Hodens am Samenstrang (131, 153). Nach DIXON und MOORE (29, 30, 126, 131, 173) besteht bei Patienten mit Schmerzsymptomatik eine schlechtere Prognose.

Durch frühzeitige Metastasierung hervorgerufene Beschwerden - bei etwa 10 - 15 % der Kranken (128, 173) - können, je nach Lokalisation, vielfältiger Art sein. Retroperitoneale Metastasen können durch Druck auf die Lumbalnervenstränge ischiasartige Schmerzen verursachen, durch verdrängendes Wachstum einen Ureter stauen oder auch durch dorsale Kompression des Gastrointestinaltrakts entsprechende Beschwerden bewirken. Drückt die Tumormasse auf die Vena cava, so kann es zu Ödemen und Aszites kommen (131).

Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Husten und Hämoptoe können durch eine fortgeschrittene pulmonale Metastasierung verursacht sein (131).

Hoden, die sich bei der Palpation im Vergleich zu der kontralateralen Seite als größer, schwerer und von derberer Konsistenz erweisen, dabei jedoch indolent sind, gelten als im höchsten Maße tumorverdächtig (131). Dabei kann die Oberfläche glatt sein, was mehr für ein Seminom spricht, oder auch körnig bis höckrig, was für ein Teratom typisch wäre.

Obwohl die Hoden der bimanuellen Palpation gut zugänglich sind, wird häufig nicht die richtige Diagnose gestellt. Dies ist der Fall, wenn in einem frühen Tumorstadium das normale Hodengewebe durch die Neoplasie ersetzt wird, ohne daß der Tumor die Tunica albuginea erreicht, oder bei Chorionkarzinomen, die als Primärtumoren im Hoden oft nur sehr klein und symptomlos bleiben. Hier machen erst durch Metastasen hervorgerufene Beschwerden auf das maligne Geschehen aufmerksam.

Der Entdeckung von Lymphknotenmetastasen gilt auch die obligatorische Palpation des Abdomens, der inguinalen und axillären Lymphknoten und des Angulus venosus links (119).

Beim Befund einer beidseitigen Gynäkomastie ist an eine Geschwulst mit chorialen Gewebsanteilen (bei 10 % Gynäkomastie) oder an einen nicht-germinativen, hormonaktiven Tumor (z.B. Leydigzelltumor) zu denken (58, 119, 131).

Ferner ist bei der körperlichen Untersuchung auf Narben im Inguinalbereich und am Skrotum zu achten, die auf eine Leistenhernienoperation, eine Orchiopexie oder einen sonstigen Eingriff in dieser Region hinweisen. Die bereits beschriebenen Veränderungen des Lymphabflusses müssen bei der Therapie Berücksichtigung finden (133, 155). Bei Patienten mit vorhergehender Orchiopexie ist zusätzlich das erhöhte Hodentumorrisiko bei Maldescensus testis zu berücksichtigen.

Nach SCHMIEDT (131) weisen jedoch 20 % der Seminome und Teratome keinerlei Symptome auf.

Die Diagnose der Hodentumoren scheint sich in der Praxis als schwierig zu erweisen, die Zahl der Fehldiagnosen liegt verhältnismäßig hoch. MERIDIES (101) berichtet von einem Drittel Fehldiagnosen, RÜHL u. HOCHBERG (126) von unsachgemäßer Vorbehandlung bei 39 % ihrer Patienten, wodurch eine adäquate Therapie zwischen einem und sechs Monaten verzögert wurde (31, 153).

Die häufigsten Fehldiagnosen sind in erster Linie entzündliche Erkrankungen. Rasch wachsende Hodentumoren können gelegentlich ebenfalls Rötung, Schwellung und Schmerzen, ähnlich wie z.B. eine Epididymitis, verursachen.

Zur Fehldiagnose Hydrocele kann die häufig von Hodentumoren entwickelte Begleithydrocele führen. Andererseits kann die Differentialdiagnose einer verschwielten Hydro- oder Spematocele zu einem Hodentumor einige Probleme aufwerfen (131).

Gegen die Fehldiagnose Hodentorsion spricht im allgemeinen, daß die Hodentorsion fast nur bei Kindern und Jugendlichen auftritt, die hohe Schmerzhaftigkeit und ihr akutes Einsetzen.

Nach KÖRNER (76) sprechen folgende Punkte für einen malignen Hodentumor:

- die schmerzlose Schwellung des befallenen Organs
- der langsame Beginn der Organschwellung
- die erst im fortgeschrittenen Stadium rasche Größenzunahme
- der im Gegensatz zum nicht befallenen Organ auffallend schwere Hoden mit derber Konsistenz
- im fortgeschrittenen Zustand zunehmender Schmerz im Bereich des Samenstrangs mit Ausstrahlung in Unterbauch, Anus und Kreuzbein
- tastbare Lymphknoten in der Leistenbeuge, wenn der Tumor die Hodenhüllen durchbrochen hat oder bei Voroperation in der Leistenregion oder dem Skrotum.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkrankungen, die bei Hodenschwellungen differential-diagnostisch zu berücksichtigen sind, gibt folgende Tabelle wieder:

Entzündl. Erkrank.	Idiopath. Erkrank.	Tumoren	Hoden- torsion	Skrotal- schwellung
Epididymitis unspez.-spez.	Hydrocele Varicocele	Hodentumoren benig.-malign.		z.B. Skrotal- ödem
Orchitis	Spermatocele Hodeninfarkt	Nebenhodentumoren		

Tab. 5: Wichtigste Differentialdiagnosen bei Hodenschwellungen nach LUDWIG und NURI u.a. (89, 101, 118, 131)

Besteht nach Anamnese und körperlicher Untersuchung der Verdacht auf Hodentumor, wird ein operativ-diagnostischer Eingriff erforderlich (133, 171).

Dieser hat ausschließlich von inguinal her zu erfolgen. Die früher angewandte Biopsie oder der Skrotalschnitt gelten heute als kontraindiziert (100, 133). Das Lymphsystem des Hodens würde Anschluß an das des Skrotum finden und die Gefahr der Tumorzellstreuung wäre gegeben (vgl. S. 17). Ferner könnte der Samenstrang nicht hoch genug abgesetzt werden.

Der Eingriff beginnt mit einem Leistenschnitt in Allgemeinnarkose. Dann wird über den äußeren Leistenring eingegangen und der Hautschnitt in Abhängigkeit von Hoden und Tumor nach kranial-lateral verlängert. An der Austrittsstelle des Samenleiters aus dem Leistenkanal wird er vorsichtig mobilisiert und mit einer weichen Gefäßklemme abgeklemmt, um eine Ausstreuung der Tumorzellen zu verhindern. Nun wird der Hoden herausluxiert, freipräpariert und auf gegebenenfalls vorhandene Tumorbezirke untersucht (101, 118, 131).

Bei fortgeschrittenem Tumor ist die Diagnose für den er-

fahrenen Operateur schon makroskopisch zu stellen. In jedem Fall werden Gewebeproben der Schnellschnittuntersuchung zugeführt. HERMANEK und SCHMIDT (56) geben als optimales Ergebnis eine Sicherheit von 97,4 % an. Bei positivem Befund wird nun der Leistenkanal eröffnet und der Samenstrang so hoch wie möglich abgesetzt. Besteht die Möglichkeit, daß die inguinalen Lymphknoten bereits befallen sind, so werden diese gleich in einer erweiterten Semikastration mit ausgeräumt.

Bei der Semikastration greifen Diagnostik und Therapie ineinander über, da sie bereits den ersten Therapieschritt darstellt.

2. Labordiagnostische Untersuchungen

Die labordiagnostischen Maßnahmen können in zwei Bereiche unterteilt werden: die Routineuntersuchung von Blut und Urin einerseits - und die Suche nach den speziellen Tumormarkern α -Fetoprotein und β -HGG andererseits.

a) Allgemeine labordiagnostische Untersuchungen

Zur obligatorischen Routineuntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Hodentumoren gehören: BKS, Differentialblutbild, Blutgruppe, Blutzucker, Serumkreatinin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, GOT, Bilirubin, LDH, Elektrophorese und Gesamteiweiß im Serum.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben, neben der Prüfung der Anästhesiefähigkeit, Hinweise auf Metastasen und Funktionsstörungen einzelner Organe (59, 166).

Für die Hodentumor-Diagnostik haben von den unspezifischen Blutwerten sich insbesondere die BKS, LDH und auch die Leukozytenzahl als hilfreich erwiesen. WEISSBACH (166)

stellt in einer Untersuchungsreihe von 107 Hodentumor-erkrankten fest, daß bei 74 % der Patienten mit Metastasen die BKS beschleunigt war. Sie ist zwar ein an sich unspezifischer Parameter, doch kommt ihr aufgrund der hohen Korrelation mit dem Stadium der Metastasierung und dem Zusammenhang mit den anderen diagnostischen Parametern entsprechende Bedeutung zu (126, 150, 153).

Die LDH war bei 70 % der Patienten mit Metastasen erhöht. Sie ließ sich im Tumorgewebe in wesentlich höherer Konzentration nachweisen als im Normalgewebe (150, 153, 166).

Die Leukozytenbestimmung hat ihren Wert in der differential-diagnostischen Abgrenzung des Hodentumors zu den entzündlichen Erkrankungen von Hoden und Nebenhoden. Bei 30 % der Patienten mit Metastasen war die Leukozytenzahl jedoch ebenfalls erhöht (126, 166).

b) Die Tumormarker α -Fetoprotein und HCG

Entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik, Prognosestellung und Verlaufsüberwachung von Hodentumor-erkrankungen hat in den letzten Jahren die Entwicklung von empfindlichen Radioimmunassays zum Nachweis von α -Fetoprotein und β -HCG gebracht.

Der Nachweis von diesen Proteinen gelingt bei den Kranken mit Hodentumor - abgesehen von den Trägern reiner Seminome - in 85 - 90 %. Die Höhe der jeweiligen Tumormarkerspiegel korreliert eng mit der Tumor- und Metastasenmasse (66, 82, 160).

α -Fetoprotein (AFP)

Empfindliche und spezifische Radioimmunassays zum Nachweis von AFP wurden 1974 von WALDMANN und MCINTIRE (160) entwickelt. AFP wird nach dieser Methode mittels eines Doppelantikörper-Radioimmunassays gemessen, unter Verwendung von Kaninchen-Anti-AFP-IgG. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 5 ng/ml, der Serumspiegel bei gesunden Erwachsenen beträgt bis zu 16 ng/ml (66, 81).

WALDMANN und MCINTIRE fanden erhöhte AFP-Werte außer bei 75 % der Terato- und Embryonalzellkarzinome bei 72 % der Leberkarzinome und mit geringerer Häufigkeit beim Pankreas-, Magen-, Dickdarm- und Lungenkarzinom. Um die Tumormarker in der Hodentumordiagnostik richtig interpretieren zu können, ist daher der Ausschluß entsprechender anderer Krankheiten von entscheidender Bedeutung.

Seminome mit erhöhtem AFP sind verdächtig Embryonalzellkarzinombestandteile zu enthalten und sollten daher wie Nicht-Seminome behandelt werden (8, 82, 171).

Nachdem TEILUM et al. (148) die Bildung von AFP im Dottersack nachgewiesen haben, werden bei diesen Tumoren dottersackendodermähnliche Elemente als Ursache der AFP-Erhöhung vermutet (63, 81).

Human-Chorion-Gonadotropin (HCG)

Den Nachweis erhöhter Hormonspiegel bei Hodentumorkranken führte erstmals um 1930 ZONDEK (174). Dies gelang bei Erkrankten mit sehr hohen HCG-Werten, d.h. mit Werten, auf die der zum Schwangerschaftsnachweis entwickelte ASCHHEIM-ZONDEK-Test ansprach. Dieser Test wurde lange Zeit abgelöst vom PREGNOSTICON-TEST^R, der auch heute noch eine erste und grobe Orientierung geben kann (17). Da die bei Hodentumoren auftretenden HCG-Konzentrationen oft weit unter der Nachweisgrenze dieser Methode liegen, sprechen nur ca. 18 % der Kranken mit nicht-seminomatösen Hodentumoren auf diesen Test an (155, 166).

VAITUKAITIS et al. (156) versuchten ein spezifisches und sensibles Verfahren zum Nachweis von HCG zu entwickeln, was ihnen Anfang der 70er Jahre gelang.

Das HCG-Molekül besteht aus zwei Untereinheiten - α und β - mit einem Gewichtsverhältnis von 1:2. Bisherige Immunoassays konnten bei der HCG-Bestimmung Verfälschungen der Messung nicht vermeiden, da die α -Einheit der der Glykoproteine LH-, FSH- und TSH ähnelt. Die β -Untereinheit von HCG jedoch unterscheidet sich von den anderen Glykoproteinen. VAITUKAITIS et al. haben diese β -Einheit isoliert, gereinigt und zur Immunisierung von Kaninchen verwendet. Diese bildeten spezifische Antikörper für HCG, die nicht mehr mit physiologischen Konzentrationen der anderen Glykoproteinen interferierten.

Mit diesem Doppel-Radioimmun-Assay gelang dann der spezifische Nachweis von β -HCG im Serum bis zu einer minimalen Spiegelhöhe von 1 ng pro ml = 5 mIU/ml.

Dieser Test wird positiv bei Patienten mit Karzinomen von Leber, Lunge, Magen und Hoden. Bei den Hodentumoren sind die erhöhten β -HCG-Spiegel auf chorionkarzinomatöse Anteile oder synzytiale Riesenzellen zurückzuführen. Letztere können auch selten bei reinen Seminomen vorkommen (67).

JAVADPOUR et al. (66) fanden bei 60 % ihrer Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren eine β -HCG-Erhöhung, auch wenn keine Chorionkarzinomanteile vorlagen. Bei 14 Kranken mit Chorionkarzinomanteilen wiesen alle einen erhöhten β -HCG-Titer auf.

Mittlerweile wurde im National-Cancer-Institute in Maryland ein Verfahren entwickelt, das gegenüber der bisherigen β -HCG-Bestimmung aus dem Serum noch 20-fach empfindlicher ist. Bei diesem Radio-Immun-Assay wird der β -HCG-Spiegel aus dem 24-Stunden-Urin bestimmt (67).

Mit dieser verfeinerten Methode gelang JAVADPOUR et al.

(66) der Nachweis von fortbestehender Neoplasie bei Patienten, deren Serum-HCG-Wert unter der Nachweisgrenze von 1 ng/ml lag.

Auf eine Nutzung der α -Untereinheit des HCG zur Tumorklassifizierung haben 1978 ebenfalls JAVADPOUR et al. hingewiesen. Ihnen gelang erstmals die Lokalisation von solitären Metastasen durch Venenkatheterisierung und Messung des α -HCG im venösen Blut. In Abschnitten, in denen venöses Blut aus Tumoren in die katheterisierte Vene fließt, erhöht sich der α -HCG-Spiegel.

Voraussetzung für diese Messung ist die kurze Halbwertszeit von α -HCG und ein niedriger peripherer β -HCG-Spiegel (4 ng/ml).

Die folgende Tabelle nach JAVADPOUR (67) gibt einen Überblick über die biologischen Charakteristika der einzelnen Tumormarker:

	AFP	HCG	α -HCG	β -HCG
Molekulargewicht	70 000	38 000	13 000	28 000
Halbwertszeit	8 Tage	24 Std.	20 Min.	45 Min.
Kreuzreaktion	-	-	FSH,TSH,LH	leicht LH
Bildungsort	Dottersack- endoderm- ähnli. Ele.	Chorion- Riesenzellen	karz.-synzytiale	
untere Nachweis- grenze	5 ng/ml	1 ng/ml	1 ng/ml	1 ng/ml
path. Werte	15 ng/ml	1 ng/ml	1 ng/ml	1 ng/ml
Seminom	-	(+)	(+)	(+)
Teratom reif	-	-	-	-
Teratokarzinom	+	+	+	+
Embryonalzellkarz.	+	+	+	+
Chorionkarzinom	-	+	+	+

Tab. 6: Die biologischen Charakteristika der Tumormarker AFP, HCG, α -HCG u. β -HCG

Die Bedeutung der Tumormarker AFP und β -HCG liegen in

- der Diagnose von Primärtumoren
- der Diagnose von Metastasen nach Orchiektomie
- der Stadieneinteilung und Prognosestellung
- der Verlaufskontrolle der Therapie.

Bei Patienten, bei denen nach Anamnese und Befund Verdacht auf Hodentumor besteht, wird vor den operativ-diagnostischen Maßnahmen das Blut auf die Tumormarker untersucht. Finden sich erhöhte Werte, so bilden sie die Basis für die weiter einzuschlagende Therapie. Bei 90 % der nicht-semi-nomatösen Keimzelltumoren ist mindestens einer der beiden Marker erhöht (66, 82, 129). Die Marker dienen daher der Differential-Diagnose und vermitteln gleichzeitig nach JAVADPOUR et al. (66) durch die Höhe der Spiegel eine erste Vorstellung über das Ausmaß der Tumormassen. Erhöhte Markerwerte sind nach Ausschluß anderer Ursachen immer ein Indiz für das Vorliegen eines malignen Prozesses im Hoden, auch bei negativer Histologie.

LANGE et al. (82) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß in ihrem Patientengut alle scheinbar reinen Seminomerkrankungen mit erhöhtem β -HCG-Werten doch nicht-seminomatöse Metastasen hatten.

Falsch-positive Tumormarker sind bisher in der Literatur nicht bekannt geworden (66, 82, 129, 180).

Bei der Beurteilung der Tumormarker nach Orchiektomie ist zu berücksichtigen, daß die von dem Primärtumor hervorgerufenen Spiegel erhöhungen erst nach einigen Tagen abgebaut sind. Dies gilt insbesondere für AFP, dessen Halbwertszeit 5 Tage beträgt (66, 82, 168).

Sind nach diesem Zeitraum die Tumormarkerwerte nicht entsprechend der Halbwertszeit gefallen, ist dies als sicheres Zeichen von Metastasen zu werten (129). Die Auswirkungen dieser Beobachtung auf die Stadieneinteilung wird

aus den Untersuchungen von SCARDINO et al. (129) deutlich. Sie berichten über 11 von 31 Patienten, die nach den nur klinischen Stagingmethoden nach Semicastratio als Stadium I klassifiziert wurden, obwohl sie tatsächlich bereits Metastasen hatten. Durch zusätzlichen Einsatz der Tumormarkerdiagnostik konnten bei 6 von diesen 11 Kranken erhöhte Tumormarker und somit Metastasen nachgewiesen werden. Bei den restlichen 5 Kranken bewirkten die im Nachhinein festgestellten Metastasen keine Tumormarkererhöhung.

SCARDINO et al. gelang es somit, den Stagingfehler für Hodentumorträger im Stadium I von 35 % (11 von 31 Kranken) auf 16 % (5 von 31 Kranken) zu korrigieren.

Diese auf einem relativ kleinen Krankengut basierenden Ergebnisse werden auch durch andere Untersuchungen bestätigt (66, 82). Die Sicherheit der Stadieneinteilung erfuhr somit eine erhebliche Verbesserung.

Die nach Orchiektomie noch erhöhten Tumormarkerwerte haben aber nicht nur für die Stadieneinteilung Konsequenzen, sondern auch für die Prognose. In der Studie des National Cancer Instituts (67) hatten von 12 Patienten 8 ein Rezidiv, unabhängig von dem Tumorstadium, wenn die Tumormarker nach der Orchiektomie pathologisch waren.

Von 25 Patienten mit normalen Markern bekam nur einer ein Rezidiv, unabhängig vom Befund der bei der Lymphadenektomie resezierten Lymphknoten.

Auf diesen Zusammenhang wurde schon in der Studie von DIXON und MOORE (29) 1952 hingewiesen. Auch hier starben deutlich mehr Patienten innerhalb von 2 Jahren mit einem positiven praeoperativen Urin-Gonadotropintest.

Die Grafik von SCARDINO (129) et al. zeigt den Zusammenhang zwischen Tumormarkerbefunden nach Orchiektomie und der Prognose bei 37 Kranken mit und ohne Lymphknotenbefall. Die schlechteste Prognose hatten hier die Kranken, die bei erhöhten Tumormarkern histologisch negative Lymphknoten aufwiesen.

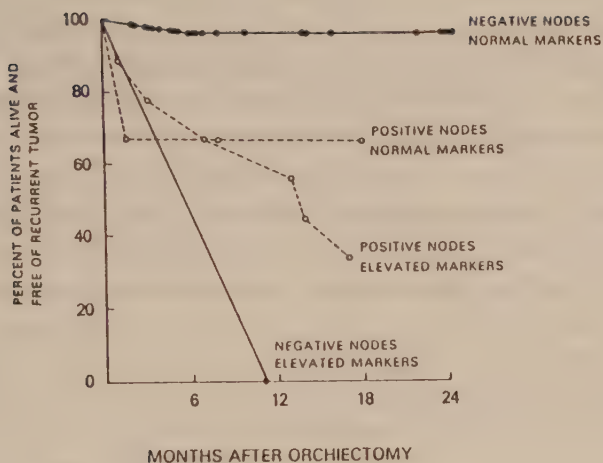


Abb. 5: Zusammenhang zwischen Tumormarkerbefunden nach Orchiektomie und der Prognose bei 37 Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall (entnommen aus SCARDINO (129))

Ausgehend von den Basiswerten kann die Verlaufskontrolle der Therapie mit AFP und β -HCG erfolgen.

Unabhängig von der eingeschlagenen Therapie in Form von Lymphadenektomie, Bestrahlung, Chemotherapie oder einer Kombination davon, kann der Markerverlauf verfolgt werden und Aufschluß über den Erfolg der Therapie geben.

Nach der RLA werden die Tumormarker unter der Voraussetzung, daß alle Metastasen erfaßt wurden, sofort fallen. Bei Bestrahlung und Chemotherapie werden sie im Verlauf der Therapie sinken.

Für den Kliniker ist diese laufende Überwachung ein guter Gradmesser für die Effektivität der Behandlung. Er kann sie überprüfen und gegebenenfalls variieren.

Die von BRAUNSTEIN et al. (13) beschriebenen unterschiedlichen Bildungsorte von AFP und β -HCG wirken sich insbe-

sondere bei der Chemotherapie aus. Das Ansprechen der jeweiligen Tumorzellen auf verschiedene Zytostatika ist unterschiedlich. Dies äußert sich in manchen Fällen durch abweichendes Verhalten der Marker unter der Therapie (66, 67, 95).

Als Beispiele sollen die beiden Graphiken von JAVADPOUR et al. (66) dienen, in denen der unterschiedliche Verlauf der AFP und β -HCG-Spiegel während der Therapie gut zum Ausdruck kommt:

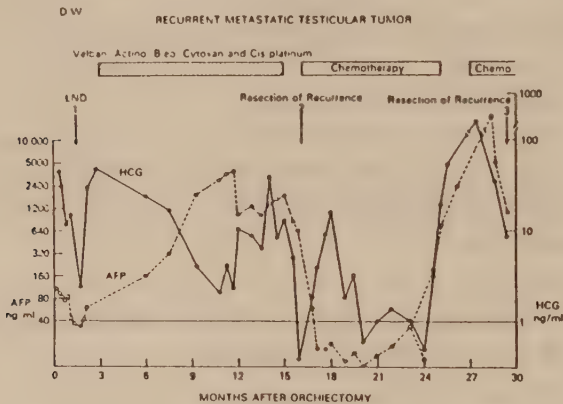


Abb. 6: Serumwerte von β -HCG und AFP während der Chemotherapie und zweier Rezidive nach Orchiektomie und Lymphadenektomie (entnommen aus JAVADPOUR et al. (66))

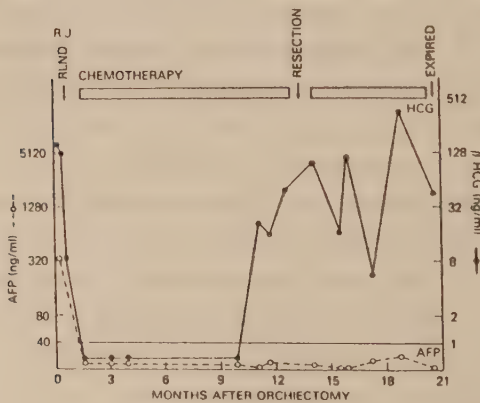


Abb. 7: Unterschiedliches Verhalten von β -HCG und AFP bei einem Kranken während der Chemotherapie (entnommen

Die Empfindlichkeit der Marker erlaubt, andere Medikamente auszuprobieren und rasch den Erfolg oder Mißerfolg festzustellen. In diesen Fällen üben die Marker eine Art Steuerungsfunktion für die Therapie aus.

Nach Vollremission erfolgt die Langzeitkontrolle der Patienten durch regelmäßige Kontrolle der Tumormarker im ersten Jahr alle 6 Wochen, im zweiten Jahr vierteljährlich.

Eine Erhöhung von AFP und β -HCG zeigt bis zu 14 Monate, im Durchschnitt 4 Monate, vor der klinischen Manifestation neu aufkeimende maligne Prozesse an. Durch diese Möglichkeit, schon kleinste Metastasen nachzuweisen, ist die Chance einer frühzeitigen Therapie erheblich verbessert worden (129).

Zum diagnostischen Wert dieser Tumormarker sind allerdings auch Einschränkungen zu machen. So berichten LANGE et al. (82), daß bei 5 Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren, die auf den Hoden beschränkt waren, keinerlei Spiegel erhöhungen auftraten.

Auch SCARDINO et al. (129) und JAVADOPOUR et al. (66) weisen auf die 10 %ige Unsicherheit hin, die es verbietet, sich nur auf diese Methode zu verlassen.

NARAYAMA et al. (113) hatten bei 3 Patienten mit bereits metastasiertem Tumor keine Markererhöhung feststellen können. Sie fassen daher zusammen, daß das Vorliegen normaler Marker das Vorliegen eines Primärtumors oder von Metastasen nicht ausschließen kann. Dagegen sprechen erhöhte Tumormarker sicher für einen malignen Prozeß.

Ein weiteres Problem stellt nach NARAYAMA et al. die mangelnde Zuordnungsmöglichkeit zwischen Markererhöhung und histologischem Tumortyp dar.

3. Radiologische Untersuchungen

Die radiologischen Untersuchungsverfahren dienen bei Patienten mit Hodentumoren der Fahndung nach Metastasen und zusammen mit der übrigen Diagnostik der Stadieneinteilung. Obligatorische radiologische Verfahren sind hierbei Aufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, Lymphographie und Infusions-Urographie (IUG). Bei verdächtigem Befund und bei geplanter RLA kann eine Cavographie von Nutzen sein (42, 153).

Computer-Tomographie von Lunge, Abdomen und Hirn, Leber-sonographie bzw. Leberszintigraphie und Skelettszintigraphie werden bei Verdacht auf entsprechenden Organbefall hinzugezogen.

a) Thorax-Übersichtsaufnahme

Die Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen zeigt, ob der Hodentumor bereits Metastasen in die Lunge oder die knöchernen Thoraxbestandteile wie Rippen, Sternum, Brustwirbelsäule und Clavicula gesetzt hat.

Bei einem unauffälligen Befund der Thorax-Übersichtsaufnahme halten HÖFFKEN und SCHMIDT (58) eine Computer-Tomographie (CT) des Thorax für erforderlich, um eine pulmonale Metastasierung auszuschließen.

b) Lymphographie

Die 1954 von KINMOTH et al. (75) entwickelte Methode der Lymphographie ist mittlerweile zu einem diagnostischen Instrument mit einer Zuverlässigkeit bis ca. 90 % herangereift. Die Richtigkeit der Ergebnisse schwankt zwischen 90 und 97 % bei positiven Fällen und zwischen 80

und 88 % in negativen Fällen (61, 92 94, 153, 161, 162). WATSON et al. (164) erreichten in einer großen Untersuchungsserie von mehreren hundert Patienten eine Treffsicherheit von 95 % in positiven Fällen und 88 % in negativen Fällen.

Ziel der Lymphographie ist die präoperative Darstellung von Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum, wobei ein positiver Befund die Prognose erheblich verschlechtert (133). Zusätzlich ermöglicht die mehrere Monate dauernde Kontrastmittelspeicherung in den Lymphknoten bei der nachfolgenden Lymphadenektomie eine intraoperative Kontrolle der Radikalität - verbliebene Lymphknoten sind radiologisch nachweisbar und können noch entfernt werden (7, 40).

BUCK et al. (15) schlagen eine erweiterte Lymphographie vor, die den Ductus thoracicus und den supraclaviculären Lymphknoten einbezieht. Verdächtige Lymphknoten im Angulus venosus sollten nach BUCK et al. biopsiert werden. Sie fanden bei 3 von 34 Patienten eine "Virchowsche Drüse", was zu einer Einordnung in ein prognostisch ungünstigeres Stadium führte.

Bei der Auswertung der pedalen Lymphographie muß berücksichtigt werden, daß Metastasen kleiner 3 mm nicht zu erfassen sind (112, 144) und sich nicht alle retroperitonealen Lymphknoten darstellen. Ferner können durch chronisch entzündete Lymphknoten Füllungsdefekte, wie bei Metastasierung, vorgetäuscht werden (18).

WEIßBACH et al. (168) empfehlen daher, nach der Lymphangiographie ein Computer-Tomogramm anzufertigen. Sie konnten somit die Richtigkeit ihrer Ergebnisse von 80 % bei nur Lymphangiographie, auf 95 % bei zusätzlichem Computer-Tomogramm steigern.

c) Infusions-Urographie (IUG)

Mit dem IUG findet man nur bei ausgedehnter Metastasierung im Retroperitoneum Veränderungen an den ableitenden Harnwegen. Diese Veränderungen können von der Verdrängung des Harnleiters nach lateral (typische O-Beinstellung), über die Kompression von Harnleiter und Nierenbecken bis zur kompletten Stenose gehen. Bei bereits stummen Nieren gibt eine Nierenangiographie weiteren Aufschluß (76, 131).

d) Cavographie

Die Cavographie kann bei pathologischer Lymphographie oder Infusions-Urographie zusätzlich zur weiteren Abklärung hilfreich sein.

Mittels der Cavographie können ebenfalls nur fortgeschrittene Metastasen festgestellt werden, die vorwiegend paracaval oder aorta-caval liegen, also im Lymphabfluß des rechten Hodens (112, 164).

Die mit den verschiedenen diagnostischen Verfahren erhobenen Befunde führen zur vorläufigen Stadieneinteilung der Tumorerkrankung. Ein abschließendes "Staging" kann erst nach retroperitonealer Lymphadenektomie und histologischer Untersuchung des entnommenen Gewebes vorgenommen werden.

4. Stadieneinteilung der Hodentumorerkrankungen

Zur Stadieneinteilung stehen verschiedene Schemata zur Verfügung. Sie unterscheiden sich insbesondere durch die Feinheit der Unterteilung.

In den USA übliche Einteilungen gehen von drei Stadien aus, in Deutschland setzen sich zunehmend differenzierte durch, wie zum Beispiel die klinische Stadieneinteilung von HÖFFKEN und SCHMIDT (58) vor allem aber das TNM-System.

T = PRIMÄRTUMOR

- X Ausdehnung des Primärtumors nicht beurteilbar
(z.B. keine radikale Orchidektomie)
- 1 Tumor auf Testis begrenzt
- 2 Ausdehnung über Tunica Albuginea hinaus
- 3 Einbruch in Rete Testis oder Nebenhoden
- 4 Einbruch in
 - 4a Samenstrang oder
 - 4b Scrotum

N = REGIONALE UND JUXTAREGIONALE LYMPHKNOTEN

Regionale LK: Paraaortale und Paracavale (nach scrotaler OP auch homolat. inguinale LK)
Juxtaregionale LK: intrapelvine, Mediastinale u. supraclaviculäre LK.

- X Minimalforderungen für Beurteilung nicht erfüllt
- 0 Kein Nachweis für LK-Befall
- 1 Befall eines einzelnen homolateralen regionalen Lymphknoten
- 2 Befall von kontralat. oder bilat. oder multiplen regionalen Lymphknoten
- 3 Palpable abdominale Tumormasse oder fixierte inguinale Lymphknoten
- 4 Befall juxtaregionaler Lymphknoten

M = FERNMETASTASEN

- X Minimalforderungen für die Beurteilung nicht erfüllt
- 0 Kein Nachweis für Fernmetastasen
- 1 Fernmetastasen nachweisbar
 - 1a Okkulte Metastasen (Nachweis durch biochem. oder andere Tests)
 - 1b Solitärmetastasen in einem Organ
 - 1c Multiple Metastasen in einem Organ
 - 1d Metastasen in mehreren Organen

Tab. 7: Darstellung des TNM-Systems

Durch feinere Stadieneinteilungen wird eine subtilere Therapieplanung und eine bessere Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse verschiedener Tumorzentren erreicht.

Einen Überblick über die verschiedenen Stadieneinteilungen der malignen Hodentumore gibt folgende Tabelle:

Stadium	Beschreibung	TNM	amerik. Klass.
I	Tumor auf Hoden beschränkt (einschließlich Befall der Tunica Albuginea ohne Infiltration des Scrotums)	T 1 - T 4A N 0 M 0	I A
II A	Histologisch retroperitoneale (oder inguinale) Lymphknotenmetastasen, Durchmesser < 2 cm, total entfernt	T 1 - T 4A N 1 - N 2 M 0	II B
II B	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen unterhalb der AA. renales oder/und inguinale Lymphknotenmetastasen, Durchmesser > 2 cm, partiell entfernt. Jeder Primärtumor mit Übergriff auf Scrotum	T 1 - T 4B N 1 - N 3 M 0	II B
III	Lymphknotenmetastasen beiderseits des Diaphragmas. Lymphknotenmetastasen infraphrenisch cranial der AA. Renales	T 1 - T 4B N 4 M 0	
IV A	Pulmonale Metastasierung im Frühstadium (< 5 Metastasen) Lunge, < 2 cm Durchmesser)	T 1 - T 4B N 1 - N 4 M 1 - M 1C	
IV B	Ausgedehnte viszerale Metastasierung (> 5 Metastasen/Lunge, > 2 cm Durchmesser). Pleuritis Carcinomatosa; Metastasierung in andere Organe	T 1 - T 4B N 1 - N 4 M 1D	III C

Tab. 8: Stadieneinteilungen der malignen Hodentumoren im Vergleich nach HÖFFKEN und SCHMIDT (58) und Tumorzentrum München (151)

III. Therapie der malignen Hodentumoren

Die wirksamste Therapie bei Keimzelltumoren ist momentan nur bei Seminomen unumstritten: Semikastration und Bestrahlung (33, 34, 59, 112, 131).

Für die hier zu besprechenden nicht-seminomatösen Keimzelltumoren werden verschiedene Therapievorschläge diskutiert. Gemeinsam ist ihnen als erster Schritt die hohe inguinale Semikastration.

Die Bewertung der Behandlungsergebnisse in der Literatur vergangener Jahre erweist sich als schwierig, da die Einteilung von Tumorart und -stadien uneinheitlich sind. Hierdurch leidet die Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse stark (94, 112, 193). Die oft nur kleinen Fallzahlen der Untersucher können die Beurteilung der Ergebnisse zusätzlich verzerren, also besser oder schlechter erscheinen lassen, als dies bei statistisch gesicherten Ergebnissen der Fall wäre.

In diesem Sinne wirken sich die Bestrebungen zur internationalen Vereinheitlichung der Klassifikationen positiv aus.

Zur Behandlung maligner Hodentumoren bieten sich zur Zeit folgende Therapiemethoden an:

- die chirurgische Therapie
- die radiologische Therapie
- die Chemotherapie
- die kombinierte Therapie

1. Die chirurgische Therapie

a) Die hohe inguinale Semikastration

Der erste und obligatorische Schritt der chirurgischen Therapie ist die bereits besprochene hohe inguinale Semikastration (vgl. S. 29).

Weitere Maßnahmen sind die Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) und gegebenenfalls die tumorreduktive Operation nach Bestrahlung oder Chemotherapie.

b) Die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)

Die erste dokumentierte RLA wurde 1902 von ROBERTS (125) durchgeführt, doch starb der Patient postoperativ an einer Peritonitis. Erstmals Erfolg mit dieser Therapie hatte 1906 CUNEO (27), als er bei einem Patienten vier teratomatöse Lymphknotenmetastasen entfernte. Der Patient überlebte länger als 3 Jahre, bevor er sich der Kontrolle entzog. Da der Eingriff zunächst mit einer hohen postoperativen Mortalität belastet war, vermochte er sich nicht durchzusetzen. Erst in den vierziger Jahren griff LEWIS (86) die RLA wieder auf. 1948 berichtete er von 250 Fällen bei denen eine radikale unilaterale RLA - bei 67 % ohne postoperative Mortalität - vorgenommen worden war. Mehrere Jahre wurde die unilaterale RLA als ausreichend betrachtet. Mit mehr Erfahrung, vor allem in den amerikanischen Armeekrankenhäusern mit ihrem großen Krankengut, wurde die Tumorausbreitung auch auf die kontralaterale Seite augenscheinlich. Die Folge war die zunehmende Verbreitung der radikalen bilateralen RLA.

Die RLA als Primärtherapie ist indiziert bei Teratomen, Teratokarzinomen und Embryonalzellkarzinomen der Stadien I und II. In diesen Fällen wird sich die Metastasierung noch vorwiegend im retroperitonealen Lymphsystem des Hodens abspielen. Ziel der RLA ist es daher, dieses lymphatische Gewebe - häufig schon mit großen Metastasen - so vollständig wie irgend möglich zu entfernen, um eine weitere Tumorausbreitung zu stoppen. Ferner kann nur die RLA und die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes die präoperative Stadieneinteilung bezüglich der Metastasierung im Retroperitoneum bestätigen oder revidieren (133).

Patienten mit tumornegativen Lymphknoten können als Stadium I klassifiziert werden. Nach überwiegender Meinung bleiben diese Patienten unter weiterer Kontrolle, müssen aber zunächst nicht radiologisch oder zytostatisch weiterbehandelt werden (31, 42, 59, 62, 112, 162).

Sind Lymphknotenmetastasen nachweisbar, ist damit die Indikation für eine sofort anschließende adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie gegeben (31, 42, 59, 62, 112, 162).

Bei Patienten der Stadien III und IV und bei Chorionkarzinomen kann eine palliative RLA als sekundäre Therapie von Vorteil sein. Der Eingriff dient in diesen Fällen der Diagnostik, der Unterstützung der onkologischen Therapie und in manchen Fällen der symptomatischen Linderung subjektiver Beschwerden der Erkrankten (14). Als Primärtherapie wird bei den Patienten der Stadien III und IV und bei Chorionkarzinomen überwiegend die Chemotherapie vorgezogen (31, 42, 150).

Technik der RLA

Die RLA wird ca. eine Woche nach der Orchiektomie durchgeführt. In dieser Zeit müssen eine sorgfältige histologische Durchmusterung des Hodens, die Lymphographie, das IUG und alle weitere notwendigen diagnostischen Maßnahmen abgeschlossen sein, um für die Operation alle wesentlichen Informationen bereitzustellen.

Der Zugang zum Operationsgebiet erfolgt meist transperitoneal oder auch thorakoabdominal.

Manche Autoren wie CATANOLA (22), NAGAMATSU (110) oder MAYOR (96, 97) bevorzugen, den thorakoabdominalen Zugang, bei dem ein Schnitt vom 8., 9., oder 10. Interkostalraum, das Zwerchfell durchtrennend, pararektal nach unten bis auf Höhe des Leistenringes geführt wird. Die Lymphadenektomie wird extraperitoneal durchgeführt. Das Abdomen kann fallweise eröffnet werden.

Der Hauptnachteil des thorakoabdominalen Zugangs, auf den auch MAYOR (97) und PITTS (122) als Verfechter dieses Zugangs hinweisen, liegt im schwierigen Präparieren der kontralateralen Lymphknoten, insbesondere um den Nierenhilus.

Diesen Nachteil vermeidet der transperitoneale Zugang. Er bietet für die heute übliche radikale oder modifiziert bilaterale RLA den notwendigen breiten Zugang. Er hat sich daher in den letzten Jahren zunehmend durchgesetzt (31, 112, 131, 133, 141).

Um nach kranial keinen Raum zu verschenken, wird ein medianer, vertikaler Schnitt unmittelbar am Proccus xiphoideus angesetzt, der nach kaudal unter Umgehung des Nabels bis zur Symphyse weitergeführt wird.

Um inoperable Fälle frühzeitig zu erkennen, werden Leber und erreichbare Lymphknoten auf das Vorliegen von Metastasen palpiert. Das Quercolon wird auf den Thorax, das Dünndarmconvolut wird nach rechts aus dem Bauchraum herausgelagert und in warme, feuchte Tücher eingeschlagen. Ein weiterer Schnitt durchtrennt das hintere Peritoneum vom Treitz'schen Band, zur Mobilisierung von Duodenum, bis zur Aortenbifurkation. Abhängig von der Radikalität führt der Schnitt weiter entlang der A. iliaca communis auf der ipsi- und kontralateralen Seite (133).

Nach Freilegung des Lymphnetzes des Hodens entlang der Vena cava, der Aorta und um die Nierenstiele gibt es verschiedene Vorgehensweisen.

MAIER et al. (91) und WALSH et al. (153) schlagen die Exstirpation der Lymphknoten nur auf der ipsilateralen Seite vor, also eine unilaterale RLA. MAIER et al. operierten 213 Patienten im Stadium I und II uni- und bilateral mit gleichen 5-Jahres-Überlebensraten (Stad. I unilateral 73 % / bilat. 76 %; Stad. II unilat. 44 % / bilat. 43 %).

DONOHUE et al. (31), HÖFFKEN und SCHMIDT (59), STAUBITZ u.a. (142, 150, 154) halten demgegenüber ein radikal bilaterales Verfahren für erforderlich. Hierbei werden alle Lymphknoten im Retroperitoneum en bloc von der Höhe der A. mesenterica superior bis zur Aortenbifurkation und beidseitig die iliakalen Lymphknoten entfernt (ipsilateral bis zur Innenseite der Lacuna vasorum, kontralateral bis zur Teilung der A. iliaca communis). Zur Vermeidung einer möglichen operativen Tumorzellenembolie empfehlen SIGEL et al. (133) von kranial nach kaudal zu präparieren, da so zumindest teilweise das zentrale Abströmen der Lymphe vermieden werden kann. Ein weiterer Vorteil liegt in der frühzeitigen Erkennung von Inoperabilität, da sie sich den Autoren zufolge "immer oben erweist".

Radikal bilaterales Vorgehen bedeutet, daß alles Lymph- und Fettgewebe rund um die Nierenstiele und -hili, Aorta, Vena cava inferior, die beiden A. iliaca communis und die ipsilaterale A. iliaca externa vorsichtig, aber komplett entfernt wird. Ohne Folge bleibt, daß die beiden Testikulararterien immer, die A. mesenterica inferior, nach Abklemmung und Überprüfung ausreichender Kollateralen, häufig in das en bloc zu rezesierende Gewebe gerät (111, 121, 142). Die lateralen Grenzen der Resektion sind die Ureter. Manchmal finden sich an der linken Nierenarterie ausgedehnte Metastasenpakete, die meist mit der Gefäßwand verwachsen sind. In diesen Fällen kann eine zusätzliche Nephrektomie erforderlich werden (76, 155).

Der Hauptnachteil der radikal bilateralen RLA ist die kaum zu vermeidende Entfernung oder Schädigung der Lumbalganglien L1 - L4 und des Plexus hypogastricus (112, 133, 150).

Dem steht der Vorteil gegenüber, daß bei sorgfältigem Vorgehen alle retroperitonealen Lymphknoten entfernt werden, die noch Mikrometastasen enthalten könnten. Den Nachweis, daß es möglich ist, bei der RLA alle Lymphknoten

zu entfernen, erbrachten KASWICK et al. (73) durch Sektionen lymphadenektomierter Patienten. VAHLENSIECK (154) stellte fest, daß Metastasen nach einer RLA im Stadium I und II nicht mehr im Retroperitoneum, sondern fast ausnahmslos direkt in der Lunge auftreten.

Um den Nachteil der kompletten Grenzstrangschädigung zu vermeiden, wird von verschiedenen Autoren wo es möglich ist, die RLA modifiziert bilateral durchgeführt (67, 69, 76, 80, 112, 124, 133, 155).

Grundlage für die Modifikation bilden die bereits zitierten Untersuchungen von RAY et al. (124). Sie sahen öfters ein Crossing-over der Metastasen von rechtsseitigen Hodentumoren nach para-aortal, niemals jedoch ein Crossing-over von linksseitigen Hodentumormetastasen nach paracaval, sondern nur bis aortal-caval.

SIGEL et al. (133) machen das Ausmaß der Radikalität vom Ergebnis der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten abhängig. HERMANEK und SCHMIDT (56) geben hierfür eine Fehlerquote von nur 2,4 % an. JOHNSON (70) hält die modifizierte bilaterale RLA nur bei linksseitigen Hodentumoren für angebracht. WILLIAMS (172) schlägt in diesen Fällen sogar nur eine modifizierte unilaterale RLA vor.

JAVADPOUR (66) u.a. (40, 61, 118, 149) dagegen berichten über Fälle, in denen sich bei linksseitigen Hodentumoren, trotz makroskopisch negativen Lymphknoten des linken Nierenstiels Mikrometastasen in den Knoten um den rechten Nierenstiel fanden. JAVADPOUR räumt daher, wie aus der Zeichnung zu ersehen ist, alle Lymphknoten um die Nierenstiele radikal aus, schont aber die Lumbalganglien L1 - L4 auf der kontralateralen Seite. Auf die Entfernung der kontralateralen iliakalen Lymphknoten wird beim modifizierten Verfahren verzichtet, um den Plexus hypogastricus nicht zu schädigen.

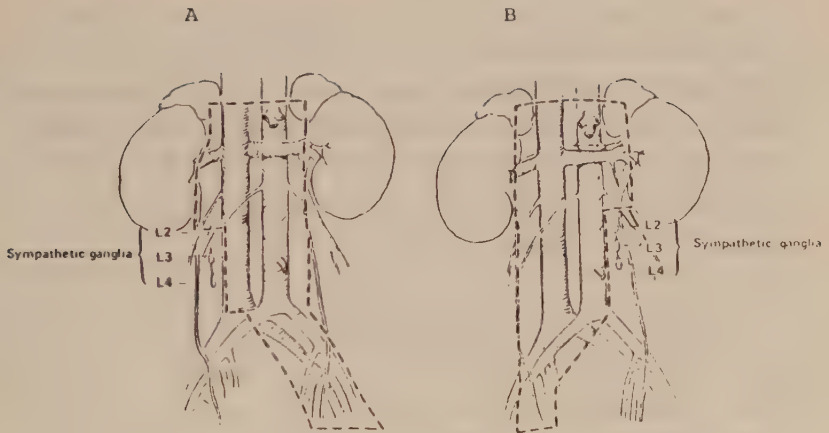


Abb. 8: Zeichnung A zeigt das Ausmaß der modifizierten bilateralen RLA bei linksseitigem, B bei rechtsseitigem nicht-seminomatösen Hodentumorbefall (entnommen aus JAVADPOUR (66))

WHITMORE (171) operiert modifiziert bilateral nur, wenn die Tumormarker nach Orchiektomie negativ sind, die Lymphographie negativ ist und der Befund bei der Laparatomie negativ ist. Erweist sich einer dieser Punkte als positiv, geht er radikal bilateral vor.

Das Ausmaß der Radikalität bei der RLA ist noch Gegenstand der Diskussion, verbindliche Ergebnisse großer Serien, die vergleichbar sind, liegen noch nicht vor.

HÖFFKEN und SCHMIDT (59) halten daher die radikale bilaterale RLA für die Methode der Wahl. Allenfalls akzeptieren sie noch die bilaterale para-aortale und nur ipsilaterale parailiakale Lymphknotenentfernung, wie sie von STAUBITZ et al. (142) mit gutem Erfolg praktiziert wird.

Komplikationen der RLA

Der Eingriff wird von den meist jungen Patienten im allgemeinen gut überstanden. Die Operationsmortalität liegt trotz der Ausdehnung des Eingriffs nur bei 1 %.

Einen Überblick über mögliche Komplikationen gibt folgende Aufstellung nach WILLIAMS (172):

Tab. 9: Komplikationen der retroperitonealen Lymphadenektomie nach WILLIAMS (172). Bei insgesamt 274 Patienten traten 30 Komplikationen (11 %) auf, mit 3 Todesfällen (1 %)

Autor	Anzahl der Patienten	Technik	Komplikationen	
Johnson	87	uni- und bi- lateral transabdominal	4 Wundinfektionen 2 Lymphcysten vermindertes Ejakulationsvolumen üblich	6/87 (7 %)
Skinner	58	Unilateral transthorakal	8 postop. Pneumothoraces 1 Lungenembolie 1 Wundinfektion 1 Phlebitis 1 Nierenarterienthrombose selten Ejakulationsverlust	12/58 (21 %)
Staubitz	65	Bilateral Transabdominal	1 Wundinfektion 1 chronischer Sinus 1 postoperative Nachblutung 1 periureterale Fibrose 1 Platzbauch 1 Narbenhernie 1 Nierenstielerkrankung 1 massive gastrointestinale Blutung mit Todesfolge Ejakulationsverlust bei den meisten Patienten	8/65 (12 %)
Walsh	64	Bi- oder uni- lateral Transabdominal	1 Ureterdurchtrennung 1 Ischämische Nekrose an der Aortenwand 1 tödlicher Narkosezwischenfall 1 hämorrhagische Pneumonie mit Todesfolge Bei bilateraler RLA zu 75 % Ejakulationsverlust	4/64 (6 %)

Die beherrschende Komplikation bei der RLA ist die häufig postoperativ auftretende Impotentia generandi. Sie ist eng mit der Entfernung des sympathischen Grenzstangs verbunden und damit abhängig von der Radikalität des Eingriffs. Nach ELSÄSSER (38) gilt daher heute der Verlust der Ejakulation geradezu als Gradmesser für die Radikalität der RLA.

Die Angaben über die Häufigkeit dieser Komplikation schwanken in der Literatur stark zwischen 36 und 100 % (2, 7, 31, 74, 80, 84, 85, 117, 135, 140, 142, 165). Autoren, die unilateral oder modifiziert vorgehen, haben je nach Ausmaß der Dissektion weniger Patienten mit Ejakulationsverlust. ALBRECHT und NAGEL (2, 111) stellten den Ausfall der Ejakulation häufiger auch bei transperitonealem als bei thorakoabdominalem Vorgehen fest. Ein Zeichen dafür, daß bei letzterem Zugang nicht so radikal operiert werden kann.

SMITHWICK (138) fand in seinen Untersuchungen heraus, daß die einseitige Resektion der Lumbalganglien in Höhe L2 zu 50 %, bei beidseitiger Resektion nahezu 100 % Ejakulationsverlust bedeutet. Bei HOLOPAINEN (60) führte die Resektion der Lumbalganglien in Höhe L1 bei 72 % der Patienten zu Ejakulationsstörungen. WHITE et al. (169) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, gaben aber an, daß die Höhe der sympathischen Ganglien, die für die Samenemission entscheidend sind, zwischen Th12 und L3 interindividuell schwankt.

Übereinstimmend stellten die Autoren jedoch fest, daß die Entfernung des Plexus hypogastricus fast hundertprozentig den Ejakulationsverlust bewirkt. Die Unterbrechung der sympathischen Fasern im Bereich der Lumbalganglien und/oder des Plexus hypogastricus führt zur Lähmung der glatten Muskulatur von Nebenhodenschweif, Prostata, Samenblasen und Samenleiter. Dies hat zur Folge, daß der Transport der Samenflüssigkeit in die hintere

re Harnröhre, die Emission, ausbleibt (38/84). In der letzten Phase der Ejakulation - parasympathisch gesteuert vom Ejakulationszentrum im Sakralmark S2 - 4 - finden die klonischen Kontraktionen der Beckenbodenmuskulatur zum Auswurf des Ejakulats zwar statt, müssen aber mangels Samenflüssigkeit in der hinteren Harnröhre frustriert bleiben. Der Orgasmus bleibt "trocken" (7, 38, 71).

LENZ/MERIDIES (85) und LEITER/BRENDLER (84) stellten vereinzelt nach 3 - 6 Monaten eine Rückkehr der Ejakulation fest, KEDIA et al. (74) bei einem Patienten sogar erst nach 5 Jahren. In der Mehrzahl der Fälle ist aber nicht mit einer Remission zu rechnen.

Die früher vermutete Ursache des Ejakulationsverlustes, die retrograde Ejakulation in die Blase, bedingt durch Funktionsverlust des sympathisch innervierten Blasenhalses, hat sich in zahlreichen Untersuchungen nicht bestätigt (7, 84, 165). Die Innervation des Blasenhalses kann zwar geschädigt sein, doch wirkt sich, bei gestörter Emission die mangelhafte Abdichtung der hinteren Harnröhre gegenüber der Blase für die Ejakulation nicht mehr aus.

Libido, Erektion und Orgasmusfähigkeit werden im allgemeinen durch die RLA nicht beeinträchtigt (38, 70, 74, 80, 85, 165). JONAS et al. (71) berichten darüber, daß 5 von 9 ihrer Patienten über einen verminderten Orgasmus klagten und 4 von 9 über eine abgeschwächte Erektion.

Mit der Gabe des Alpha-Sympathomimetikums GUTRON^R, als orale Dauertherapie, konnten sie bei einigen Patienten wieder eine Verbesserung von Orgasmus und Erektion erzielen. Bei drei von vier Patienten mit Ejakulationsstörung nach RLA gelang es ihnen mit einer einmaligen intravenösen GUTRON^R-Injektion eine prograde Ejakulation zu provozieren.

2. Die radiologische Therapie

Aufgabe der Bestrahlung ist es, nach der Semikastration noch vorhandene Metastasen im retroperitonealen Lymphsystem des Hodens zu vernichten. Um dieses Ziel zu erreichen, gibt es verschiedene Behandlungsschemata:

- alleinige Radiotherapie (nach Semikastration)
- Nachbestrahlung nach RLA
- Vor- und Nachbestrahlung bei RLA

Bei reinen Seminomen der Stadien I und II ist die Semikastration plus Bestrahlung mit einem Erfolg von ca. 90 % 5-Jahresheilungsrate die überlegene Therapiemethode. Seminome sind hoch radiosensibel (33, 93, 112, 131, 137, 194).

a) Alleinige Radiotherapie (nach Semikastration)

Nicht-seminomatöse Hodentumoren und deren Metastasen sind erheblich weniger strahlensensibel als Seminome. Doch werden auch hier heute Ergebnisse in den Stadien I und II erzielt, die denen der RLA ebenbürtig sind.

Nach Berichten von VAN DER WERF-MESSING (157) sowie ABERLE et al. (1) werden besonders bei Teratokarzinomen (MTIA) nach Bestrahlung und Orchiektomie 5-Jahres-Überlebensraten von rund 90 % im Stadium I und 80 % im Stadium II erzielt.

MAIER/MITTEMEYER (94) erreichten in einer Studie am Walter Reed Hospital, in der sie verschiedene Therapieschemata anwandten, mit Semikastration und Bestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten von 85 % für das Stadium I und 82 % für das Stadium II. BATATA/UNAL (9) und VAN DER WERF-MESSING (157) berichten dagegen von 95 % bzw. 90 % für das Stadium I und 41 % bzw. 45 % für das Stadium II. CALDWELL

(19) hält auch bei nicht-seminomatösen Hodentumoren die Orchiektomie mit nachfolgender Bestrahlung für die Therapie der Wahl, zumindest in den Stadien I + II. Diese Auffassung ist jedoch stark umstritten.

Möglich wurden obige Therapieergebnisse erst durch den Einsatz ultraharter Strahlen mittels Kobalt-60-Tele- oder Betatron-Therapie und durch Rotations- oder bisegmentale Pendelbestrahlung mit Keilfilter. Diese Verfahren schafften die technischen Voraussetzungen, die erforderlichen Herddosen (zwischen mindestens 40 und 60 Gy (9, 88, 157)) für die weniger radiosensiblen Metastasen nicht-seminomatöser Germinalzelltumoren gezielt zu applizieren. Entscheidend ist dabei, daß die gravierenden Nebenerscheinungen an Rückenmark und Gastrointestinaltrakt, die früher bei weicher Strahlung in dieser Dosis entstanden, erheblich gemildert wurden (112).

Die Gesamtdosis wird in 4 - 6 Wochen in Einzeldosen von ca. 2 - 3 Gy verabreicht (9, 62, 94).

Die zu bestrahlenden Felder entsprechen den Metastasierungswegen der Hodentumoren:

- die paravertebralen Felder bis zur Höhe des Ductus thoracicus
- die parailiakalen Felder, besonders auf der tumorbefallenen Seite
- die mediastinalen Felder
- die inguinalen Felder, besonders auf der tumorbefallenen Seite
- solitäre Fernmetastasen, falls nachweisbar (9, 76, 94).

b) Die Nachbestrahlung nach RLA

Die verbreitetste Anwendung der Radiatio bei nicht-seminomatösen Hodentumoren fand die Nachbestrahlung nach RLA bei Kranken im Stadium II.

Die Dosen und Bestrahlungsfelder entsprechen denen der primären Behandlung.

Im Stadium I halten FRIEDMAN (41), NAGEL (112), SKINNER (134), VAHLENSIECK (195) und andere Autoren (59, 62, 157) die postoperative Bestrahlung nicht für notwendig, da die Überlebensrate nach alleiniger RLA und RLA mit postoperativer Radiatio keinen nennenswerten Unterschied aufweist.

Die Nachbestrahlung wird heute zunehmend durch die adjuvante Chemotherapie ersetzt (31, 59, 136).

c) Die Vor- und Nachbestrahlung

Die Vor- und Nachbestrahlung in Verbindung mit der RLA ("Sandwichtherapie") hat Ende der siebziger Jahre vermehrte Beachtung gefunden. Als entscheidend hierbei wird die Schlagvorbestrahlung angesehen mit einer Dosis von 25 - 30 Gy, fraktioniert in Dosen von 2 Gy über ca. 3 Wochen. Die Felder decken die retroperitonealen Lymphknoten ab. Durch diese Schlagvorbestrahlung sollen Mikrometastasen vernichtet (Verminderung der Gefahr einer intraoperativen Tumorzellaussaat) und die Tumormasse verkleinert werden. 1 - 2 Wochen später erfolgt die RLA. Nach weiteren 7 - 10 Tagen folgt eine weitere Bestrahlungsdosis von 15 - 25 Gy, wiederum in Fraktionen à 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis zwischen 45 - 55 Gy. Anschließend wird noch das Mediastinum und das Supraclavicular-Gebiet mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bestrahlt (62, 94).

HUSSEY et al. (62) führen die postoperative Bestrahlung nur bei Patienten mit im RLA-Gewebe nachgewiesenen Metastasen durch, MAYER/MITTEMEYER (94) bei allen Patienten.

MAYER/MITTEMEYER, HUSSEY et al., NICHOLSON et al. (116) sowie LYNCH et al. (90) konnten mit der "Sandwichtherapie" im Vergleich zu den anderen Verfahren etwas verbesserte Überlebensraten erzielen.

d) Komplikationen der Bestrahlungstherapie

Trotz der heute verwendeten Rotations- oder bisegmentalen Pendelbestrahlung sind aufgrund der hohen Dosen die Belastungen für die Patienten erheblich.

Gefährdet sind besonders die im Strahlungsgebiet liegenden Organe: Nieren (krit. Dosis 20 Gy in 3 - 4 Wochen), Dünndarm (krit. Dosis 45 Gy in 4 - 5 Wochen), Rückenmark (krit. Dosis 35 - 40 Gy in 4 Wochen) und das Knochenmark (59, 88, 154).

LYNCH et al. (90) stellten beim "Sandwichverfahren" Knochenmarkdepression, retroperitoneale Fibrosen und die mögliche Induktion eines zweiten malignen Prozesses fest (119). Sie verließen daher das Verfahren wieder, da mittlerweile mit RLA allein oder RLA plus Chemotherapie ebensoviele Ergebnisse mit geringerer Nebenwirkung erreicht werden. Zu einem ähnlichen Resultat kamen auch NICHOLSON et al (116).

Über nach Bestrahlung auftretende Infertilitäten berichten HAUBERICH/HARMS (50) und SMITHERS et al. (137).

Durch Zerstörung des feinen Lymphsystems in der Inguinalgegend kann es zu Abfluß- und Zirkulationsstörungen im regionären Lymphsystem kommen. Skrotal-, Penis- oder Präputiaödeme können die Folge sein.

HÖFFKEN und SCHMIDT (59) heben die hohe Rezidivrate von

40 - 70 % hervor, die bei Orchiektomie mit Bestrahlung besteht. Ferner halten sie eine Begrenzung der Chemotherapie durch die Bestrahlung für denkbar, da sich die Nebenwirkungen addieren können.

3. Die Chemotherapie

Wurde die Chemotherapie in der Literatur der frühen siebziger Jahre noch zurückhaltend beurteilt, so muß ihr heute aufgrund der stürmischen und erfolgreichen Entwicklung Ende der siebziger Jahre ein neuer Stellenwert in der Hodentumorthherapie zugeordnet werden.

a) Die Entwicklung der Chemotherapie

Die ersten Erfolge mit der Chemotherapie der Hodentumoren hatten 1960 LI et al. (87) mit der Einführung der Dreierkombination aus Actinomycin D, Methotrexat und Chlorambucil. Mit dieser Kombination wurden Teilremissionen zwischen 50 % und 70 % und Vollremissionen zwischen 10 % und 20 % erreicht.

Zahlreiche Untersucher experimentierten mit wachsenden Erfolgen ca. 15 Jahre, bis 1975 SAMUELS et al. (128) eine Kombination mit synergistischer Wirkung fanden, die eine weitere Entwicklungsstufe darstellten: Vinblastin und Bleomycin.

Weitere Fortschritte hat die Einführung von Platinverbindungen in die Therapieschemata gebracht. HÖFFKEN und SCHMIDT (59) berichten von 22 Patienten, die gegen gängige Zytostatika refraktär waren, aber zu 68 % auf Cis-Platin ansprachen.

Die beiden folgenden Zusammenstellungen geben einen Überblick über die wichtigsten Zytostatika und die Entwicklung der Zytostatikakombinationen.

Zytostatika	Voll- und Teilremissionen
1. Nitrofurane	(70 %)
2. alkylierende Substanzen	
Chlorambucil	(50 %)
Cyclophosphamid	(90 - 100 %)
Ifosfamid	86 %
Melphalan (L-PAM, Sarcolysin)	57 %
Stickstoff-Lost	-
3. Antimetaboliten	
Methotrexat	(40 %)
6-Diazo-5-oxo-L-norleucin	-
5-Fluoruracil	(28 %)
6-Mercaptopurin	-
4. Vinka-Alkaloide	
Vinblastin	52 %
Vincristin	(55 %)
5. Antibiotika	
Dactinomycin	20 - 52 %
Adriamycin	20 - 40 %
Bleomycin	32 - 42 %
Mithramycin	36 - 50 %
6. Platinverbindungen	
Dichlordiamonoplatin	(53 - 82 %)

Tab. 10: Die wichtigsten Zytostatika und ihre Ansprechquoten bei Monotherapie (Entnommen aus HÖFFKEN u. SCHMIDT (59))

Zytostatika	Autor	Jahr	n	Vollremission %	Voll- + Teilremission %
1. ACT+MTX+CAM	Ansfield	1969	21	19	67
2. ADM+VCR+BLM	Seeber	1975	20	35	55
3. VLB+BLM	Samuels	1976	70		
4. VCR+ADM+CPP+ACT+MPA	Klepp	1977	43	32	72
5. VCR-IFF+BLM+ADM	Körner	1977			
6. DDP+VLB+BLM+VCR+ACT	Merrin	1977	28	67**	100
7. DDP+VLB+BLM+CPP+ACT	Cvitkovic	1977	80	63	88
8. DDP+VLB+BLM	Einhorn	1977	50	74/85**	100

* Embryonal/Teratokarzinom / ** kombiniert mit chirurgischen Maßnahmen
 ACT = Actinomycin-D; ADM = Adriamycin; BLM = Bleomycin; CAM = Chlorambucil; CPP = Cyclophosphamid; DDP = Dichloro-diaminoplatin; IFF = Ifosfamid; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; VCR = Vincristin; VLB = Vinblastin

Tab. 11: Kombinierte Zytostatikatherapie bei Blasenkrebs

b) Der heutige Stand der Chemotherapie

Eine der erfolgreichsten Triple-Drug-Kombinationen ist derzeit das EINHORN-Schema, bestehend aus Vinblastin, Cis-Platin und Bleomycin. Die Ansprechquote der Patienten auf diese Kombination liegt bei 100 %, die der Vollremissionen bei 85 % (36, 145).

Um einer möglichen Resistenz gegen diese Zytostatikakombinationen vorzubeugen, modifizierten GALLMEIER/BRUNTSCH (42) das EINHORN-Schema durch frühzeitigen Wechsel der einzelnen Zytostatika. Sie führten in ihrem alternierenden Therapieprogramm zusätzlich zu Vinblastin, Bleomycin und Cis-Platin, Adriblastin^R ein. Sie erreichten damit Vollremissionen von 67 % und eine Ansprechquote von 90 %.

JAVADPOUR et al. (66) verwenden ein ähnliches Schema um Cyclophosphamid erweitert. Sie heben als Vorteil des Alternierens, neben der Effektivität, noch die geringere Toxizität hervor.

Durch den Einsatz des EINHORN-Schemas oder Modifikationen davon, bilden sich vor allem Lungenmetastasen meist spektakulär zurück. Embryonalzell- und Teratokarzinommetastasen differenzieren sich unter der Therapie teilweise weiter zu reifen Teratomen, womit sie viel von ihrer malignen Potenz verlieren (42, 67, 102, 171). Metastasen im Retroperitoneum und in viszerale Organen sprechen auf Chemotherapeutika oft nicht so prompt an wie Lungenmetastasen (14, 59), daher wird die zytostatische Therapie meist mit der chirurgischen kombiniert.

Indiziert ist die Chemotherapie als adjuvante Maßnahme bei Patienten im Stadium II und als Primärtherapie (nach Semikastration) im Stadium III und IV. Im Stadium I halten die meisten Autoren jede Zusatztherapie für verzichtbar, so auch die Chemotherapie (31, 36, 42, 67, 155). ARNOLD (5), ebenso wie SKINNER (136), befürworten sie dagegen auch im Stadium I.

Bei Patienten im Stadium II wird die Chemotherapie zur Nachbehandlung eingesetzt. Dies gewinnt vor allem im Stadium IIB an Bedeutung, wenn nicht mehr alles tumoröse Gewebe entfernt werden kann.

DONOHUE et al. (31) berichten von dieser Patientengruppe mit zum Teil massiver Metastasierung, daß bei ihnen 11 von 11 Kranken mindestens 3 Jahre überlebten, wenn sie nach der RLA adäquat zytostatisch behandelt wurden. Bei ihrer Kontrollgruppe, die nachbestrahlt wurde, überlebten 13 von 17 Erkrankten.

Bei Patienten im Stadium III und IV wird als Primärtherapie die Chemotherapie favorisiert. Zeigt sich Erfolg, empfehlen DONOHUE et al (31 u.a.) die sekundäre RLA (36, 42). Bei diesem Eingriff werden noch vorhandene Metastasen im Retroperitoneum und solitäre Lungenmetastasen entfernt. Dem Bericht zufolge ist in diesen Fällen die RLA nach der Chemotherapie günstiger, weil

- allein durch die Chemotherapie Tumormassen entfernt werden können
- die postoperative Morbidität der vorbehandelten Patienten geringer ist als umgekehrt
- die Toxizität der Zytostatikakombinationen bei frisch Operierten ein größeres Risiko beinhaltet.

Der Erfolg dieses Behandlungskonzepts von DONOHUE und EINHORN für Kranke im Stadium IV, die bisher eine sehr schlechte Prognose hatten, wird in ihrer Untersuchung deutlich: von 50 Patienten leben noch 33 (66 %) zwischen 2 und 4 Jahren, davon 26 in Voll- und 7 in Teilremission. 17 Patienten sind verstorben (31).

Unabhängig vom Stadium ist der Einsatz der Chemotherapie als Primärtherapie bei den Chorionkarzinomen angezeigt, da hier frühzeitig die hämatogene Aussaat der Tumorzellen erfolgt. Eine systemische Behandlung scheint daher wirkungsvoller (42, 49, 55, 59, 171).

Nach DONHUE et al. (31), GALLMEIER/BRUNTSCH (42) und

ARNOLD (5) sind etwa 50 % der Patienten, die eine Vollremission im Stadium der Organmanifestation erreichen, geheilt. Für die Überlebensrate entscheidend ist die Vollremission. Eine Teilremission bewirkt keine Lebensverlängerung (5, 42, 102).

c) Komplikationen der Chemotherapie

So gut der Erfolg der verschiedenen Therapieschemata ist, um so schwerer können die Nebenwirkungen sein, z.B. Nephro- und Kardiotoxizität, Blutbildveränderungen und Haarausfall.

Durch die Behandlung werden die Patienten darüber hinaus subjektiv stark beeinträchtigt, sie fühlen sich krank durch Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und manchmal Fieber. Schwerste Stomatitiden mit möglichem Soorbefall kommen vor (4)).

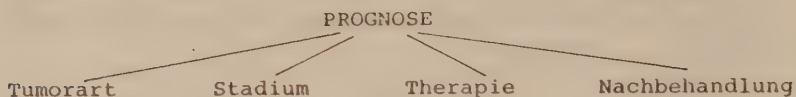
Kompromisse in der Dosierung zur Erleichterung der Nebenwirkungen führen nach GALLMEIER/BRUNTSCH (42) zu einer deutlichen Verminderung der Vollremissionen.

Aus dem Schrifttum ist jedoch zu entnehmen, daß Komplikationen unter der Chemotherapie bei sorgfältiger Überwachung, vor allem des Blutbildes und der Nierenfunktion, meist nur vorübergehender Natur und durch den erfahrenen Onkologen beherrschbar sind (5, 42, 130, 154).

Da für viele Patienten der fortgeschrittenen Stadien die Chemotherapie die letzte Chance zu überleben ist, müssen die auftretenden, zum Teil schweren Nebenwirkungen auch unter diesem Aspekt gesehen werden.

4. Prognose der Keimzelltumoren

Die Prognose wird durch vier Parameter weitgehend fixiert:



Tumorart:

Die beste Prognose haben Seminome. Sie verschlechtern sich mit zunehmender Malignität in der Reihenfolge: Teratom (Metastasen enthalten oft undifferenzierte Anteile) - Teratokarzinom - Embryonalzellkarzinom - Chorionkarzinom (hämatogene Streuung!).

Stadium:

Die Stadien I und IIA haben eine relativ gute Prognose, da die Möglichkeit der totalen Entfernung allen malignen Gewebes besteht.

Bei den Stadien IIB - IVB verfinstert sich die Prognose zunehmend.

In diesem Sinne wirken sich auch eine lange und/oder mit Schmerzen verbundene Anamnese aus, nach Orchiektomie noch vorhandene erhöhte Tumormarkerspiegel und eine positive Lymphographie.

Therapie:

Die Behandlungsergebnisse der chirurgischen und radiologischen Therapieverfahren liegen, wie aus der Übersicht weiter unten zu entnehmen ist, nicht weit auseinander. Entscheidend für den Heilungserfolg scheint jedoch nach den Untersuchungen von BATATA und UNAL (9) zu sein, daß die jeweiligen Therapieverfahren sorgfältig, den Stadien angepaßt und konsequent bzw. radikal eingesetzt werden.

Dies gilt für die Dosis der Bestrahlung und Chemotherapie ebenso, wie für die Radikalität der Operation.

Aufgrund der insgesamt größeren Sicherheit in bezug auf Staging, Nebenwirkungen und Langzeiterfolg scheint sich aber in jüngerer Zeit für Kranke der Stadien I u. II primär chirurgisches, kombiniert mit sekundär zytostatischem Vorgehen, verstärkt durchzusetzen. Voraussetzung hierzu war die rapide Verbesserung der Zytostatikakombinationen der vergangenen Jahre.

Von dieser Entwicklung hat insbesondere die Behandlung der Kranken im Stadium III und IV und derjenigen mit Chorionkarzinomen profitiert. Die Prognose dieser Erkrankten scheint durch die mittlerweile effektivere Chemotherapie eine erhebliche Verbesserung zu erfahren, doch müssen noch die Ergebnisse laufender und zukünftiger Studien abgewartet werden.

Die Prognose für Patienten der Stadien I und II, wie sie sich nach Anwendung der verschiedenen Therapieverfahren ergibt, ist aus Tabelle 12 abzuleiten.

Die Therapie der malignen Keimzelltumoren in den einzelnen Stadien, wie sie sich momentan in der Literatur abzeichnet, ist in Abbildung 9 (nach TUMORZENTRUM MÜNCHEN) zusammengefaßt.

Erfolge der primär radiologischen Therapie

Autor	Stadium I	Stadium II
Batata u. Unal	42/44 95 %	20/49 41 %
Batterman et al. (10)	21/30 (70 %)	5/19 (28 %)
Blandy (11)	38/42 (90 %)	5/12 42 %
Maier und Mittemeyer (94)	25/29 (86 %)	9/11 (82 %)
Peckham u. Mcelwain (120)	66/78 (85 %)	17/29 (59 %)
Smithers (137)	25/27 (93 %)	10/16 63 %
Van Der Werf-Messing (157)	26/29 (90 %)	16/35 (45 %)

Erfolge der Lymphadenektomie mit oder ohne postoperativer Radiatio

Autor	Stadium I	Stadium II
Batata und Unal (9)	139/160 87 %	81/147 55 %
Bradfield et al. (12)	28/40 (70 %)	11/34 (32 %)
Dykhuisen (32)	8/10 (80 %)	5/8 (63 %)
Hussey et al. (62)	97/124 (78 %)	24/62 (40 %)
Maier und Sulak (93)	80/109 (73 %)	44/97 (45 %)
Skinner und Leadbetter (134)	27/30 (90 %)	15/27 (56 %)
Staubitz et al. (142)	42/45 (93 %)	15/20 (75 %)
Walsh et al. (163)	41/44 (93 %)	12/20 (60 %)
Whitemore (170)	43/49 (88 %)	9/16 (56 %)

Erfolge der "Sandwich Therapie"

Autor	Stadium I	Stadium II
Dykhuisen (32)	10/10 (100%)	4/5 (80 %)
Earle et al. (33)	12/12 (100%)	9/20 (45 %)
Hussey et al. (62)	4/5 (80 %)	17/25 (68 %)
Lynch (90)	30/34 88 %	10/14 (71 %)
Maier und Mittemeyer (94)	29/30 (97 %)	17/21 (81 %)
Nicholson et al. (116)	23/27 (85 %)	6/9 (67 %)

Erfolge der Lymphadenektomie + Chemotherapie

Autor	Stadium I	Stadium II
Batata u. Unal (9)	65/69 94 %	65/11 56 %
Donohue und Einhorn (31)	30/30 (100%)	24/28 (86 %)
Skinner (135)	12/13 (92 %)	16/18 (89 %)
Vahlensiek (154)	12/18 89 %	8/11 72,7 %

Tab. 12: Übersicht über die Behandlungserfolge der verschiedenen Therapieverfahren bei nicht-seminomatoösen Hodentumoren über einen Zeitraum von 2-5 Jahren

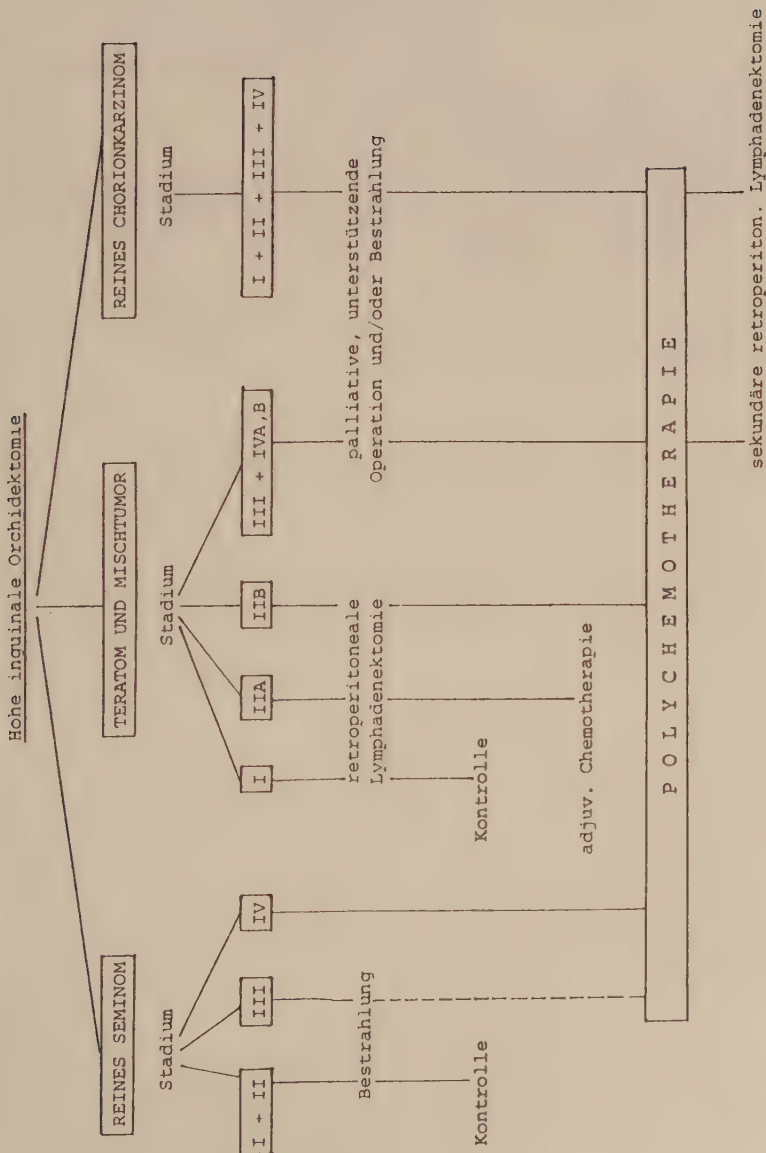


Abb. 9: Therapie der malignen Hodentumoren (Übernommen aus TUMORZENTRUM MÜNCHEN (151))

Nachbehandlung:

Für die Langzeitheilung mit entscheidend ist die engmaschige Kontrolle der Patienten, um frühzeitig auftretende Rezidive erkennen und behandeln zu können.

Bei Patienten in Vollremission sollten hierzu folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Anamnese, Palpation
- Laboruntersuchungen: Blutbild, BKS, Tumormarker (zuerst alle 6 Wochen, dann bis 2 Jahre vierteljährlich, dann halb- und später bis auf 5 Jahre jährlich).
- Radiologische Untersuchungen: Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Computertomographie von Lunge und Retroperitoneum (im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich (151))

Die Mortalität ist in den ersten 2 Jahren nach der Therapie am höchsten, nur wenige (ca. 7 %) sterben noch nach dieser Zeit an der Hodentumorerkrankung (59, 135). Die Kontrollen sollten daher in diesen 2 Jahren engmaschig erfolgen und bis zum fünften Jahr in etwas gelockerter Form durchgehalten werden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Überblick über das Krankengut

In der urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder München wurden in der Zeit von September 1974 bis Dezember 1979 insgesamt 76 Kranke mit Hodentumoren behandelt. Bei 7 dieser Kranken war die Semikastration bereits auswärts durchgeführt und die Diagnose gesichert worden.

In der vorliegenden Arbeit werden die 39 Kranken näher untersucht, die nach der Semikastration retroperitoneal lymphadenektomiert wurden.

Zusätzlich wird über einen Hodentumorerkrankten berichtet, der ohne weitere Therapie nur semikastriert wurde. Hier handelte es sich um ein histologisch gesichertes differenziertes Teratom, bei dem sich klinisch, lymphographisch und labordiagnostisch kein Anhalt für Malignität oder Metastasierung bot.

35 dieser 40 Patienten litten an nicht-seminomatösen Keimzelltumoren.

3 Patienten wiesen als Primärtumoren Seminome auf, die in 2 Fällen bereits metastasiert hatten, davon einmal als Embryonalzellkarzinom. In diesem Fall handelte es sich bei dem Primärtumor vermutlich doch nicht um ein reines Seminom, sondern um einen Kombinationstumor mit geringen Anteilen eines Embryonalzell- oder Teratokarzinoms.

Als zwei weitere nicht-seminomatöse Tumoren traten ein Androblastom und ein Lymphosarkom auf.

Diese 5 Patienten wurden in die Untersuchung einbezogen, weil die Therapie wie bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren erfolgte - Semikastration und anschließende retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA).

1. Histologische Klassifizierung der Hodentumoren und deren Metastasen

Die Histologie der Primärtumoren und der Metastasen der 40 untersuchten Hodentumorpatienten wird aus folgenden Tabellen ersichtlich:

Keimzelltumoren:

Tumorart	Gesamt- zahl	Tumor rein	Kombinationstumor	x
Teratom diff. (TD)	2	2		1
Teratokarz. (TK)	15	8	TK+S: 7	5
Embryonalzell- karz. (EK)	12	10	EK+S: 2	6
Chorionkarz. (CK)	6	(1)	CK+TD+S:1;CK+TK:2 CK+EK: 2	5
Seminome (S)	3 (2)*			2

Nicht-Keimzelltumoren:

Androblastom	1			1
Lymphosarkom	1			-

x metastasiert

* Metastase Embryonalzellkarzinom, Primärtumor, daher vermutlich kein reines Seminom

Tab. 13: Aufschlüsselung der 40 Hodentumorerkrankungen nach Tumorart, Anzahl und Metastasierungshäufigkeit

Primärtumoren	x	TD	TK	EK	CK	S	CK+TK	CK+EK
Teratom diff.	1	-	1	-	-	-	-	-
Teratokarz.	5	-	4	1	-	-	-	-
Embryonalzell- karz.	6	-	-	4	-	1	-	1
Chorionkarz.	5*	1	-	-	-	-	1	2
Seminome	2	-	-	1	-	1	-	-

x metastasiert

* In einem Fall keine Histologie bekannt, da LK's bei RLA negativ, nach 2 Monaten jedoch Lungenmetastasen

Tab. 14: Aufschlüsselung der metastasierenden Primärtumoren nach der Histologie der Metastasen

Differenzierte Teratome traten insgesamt bei 2 Patienten auf. Ein Patient hatte klinisch keine Metastasen, bei dem anderen wiesen schon die erhöhten Tumormarkerwerte auf eine bereits erfolgte Metastasierung hin. Dieser Kranke wurde daher lymphadenektomiert, wobei die Histologie der Metastasen ein Teratokarzinom ergab.

Die häufigste Tumorart in dem untersuchten Patientengut repräsentierten mit 15 Fällen die Teratokarzinome. Sie lagen in reiner Form 8mal, als Kombinationstumor mit Seminom 7mal vor. Kombinationstumoren wurden immer der Gruppe des bösartigsten Anteils zugerechnet, weil die Therapie und der Verlauf der Erkrankung von diesem Anteil bestimmt wird.

Metastasiert hatten die Teratokarzinome in 5 Fällen (33 %). Die Metastasen waren histologisch in 4 Fällen wiederum Teratokarzinome und einmal ein Embryonalzellkarzinom.

Die Häufigkeit der Embryonalzellkarzinome war etwas geringer. Sie wurden 12mal nachgewiesen, davon lagen 10 Primärtumoren in reiner Form vor und 2 als Kombinationstumoren mit Seminomanteil.

Metastasiert hatten bereits 50 % (6 von 12) der Embryonalzellkarzinome. Die Histologie der Metastasen ergab 4mal die Diagnose Embryonalzellkarzinom, einmal Embryonalzellkarzinom und Chorionkarzinom kombiniert und ein reines Seminom (Primärtumor war hier ein Embryonalzellkarzinom kombiniert mit einem Seminom).

Chorionkarzinome fanden sich bei 6 von 40 Patienten und damit relativ häufig. Bei einem Patienten, mit auswärtig durchgeführter Semikastration und histologischer Untersuchung des Präparats lautete die Diagnose: "vorwiegend Anteile eines Chorionepithelioms". Die Lymphknotenmetastasen erwiesen sich als differenziertes Teratom, d.h.,

daß wahrscheinlich im Primärtumor Teile eines differenzierten Teratoms oder Teratokarzinoms vorhanden waren. Da bei diesem Patienten nicht nur der Pregnosticon-Test^R, sondern auch die AFP-Werte erhöht waren, was weder bei einem reinen Chorionkarzinom noch bei einem differenzierten Teratom möglich ist, scheint es sich um einen Kombinationstumor zwischen Chorionkarzinom und Teratokarzinom gehandelt zu haben.

Bei den anderen 5 Chorionkarzinomen waren die Kombinationstumoren gesichert und zwar jeweils in 2 Fällen mit Teratokarzinomen und Embryonalzellkarzinomen.

Ein Primärtumor bildete eine Dreier-Kombination aus Chorionkarzinom, differenziertem Teratom und Seminom.

Von den insgesamt 6 Chorionkarzinomen hatten bereits 4 in die regionalen Lymphknoten metastasiert. Die Histologie der Metastasen war wie folgt:

einmal differenziertes Teratom, einmal Choriokarzinom und Teratokarzinom, zweimal Chorionkarzinom und Embryonalzellkarzinom.

Bei einem Patienten konnten in den Lymphknoten nach der RLA zwar keine Tumorzellen nachgewiesen werden, doch 2 Monate später röntgenologisch Lungenmetastasen. Außerdem blieb in diesem Fall der Pregnosticon-Test^R auch nach der RLA positiv. Dies spricht für eine hämatogene Aussaat von Tumorzellen, wie sie bei Chorionkarzinomen in der Literatur als typisch angegeben wird.

Insgesamt hatten daher von 6 Kranken mit Chorionkarzinom 5 bereits Metastasen.

Bei dem Patienten mit dem Androblastom erwiesen sich die bei der RLA entnommenen Lymphknoten als tumorfrei.

Mittels Computertomographie konnten jedoch bereits kurz nach der Operation Lungenmetastasen nachgewiesen werden.

Damit war gesichert, daß auch in diesem Fall eine hämatogene Tumorzellaussaat stattgefunden hatte. Eine histologische Untersuchung der Metastasen liegt nicht vor, da der Patient durch Chemotherapie geheilt wurde.

Das histologisch im Primärtumor festgestellte Lymphosarkom blieb auf den Hoden beschränkt, ohne Metastasen in die retroperitonealen Lymphknoten zu setzen.

Die Untersuchung der extirpierten Hodentumoren ergab, daß bei 24 Patienten der Tumor auf den Hoden beschränkt war. Bei 5 Patienten war der Nebenhoden, bei 4 bereits der Ductus deferens infiltriert.

Bei allen 9 Erkrankten, deren Tumoren die Hodenhüllen überschritten hatten, ließen sich Metastasen nachweisen. In 8 Fällen im Lymphknotenpräparat nach RLA, bei einem Kranken mit Chorionkarzinom durch einen postoperativ weiterhin erhöhten Pregnosticon-Test^R und manifeste Lungenmetastasen nach 2 Monaten.

2. Altersverteilung der Hodentumor-Kranken

Die Altersspanne der Erkrankten reichte von 18 Jahren (Chorionkarzinom) bis 59 Jahre (Lymphosarkom).

Das Durchschnittsalter der nicht-seminomatösen Keimzell-tumoren betrug 27 Jahre, der Jüngste dieser Patienten-gruppe war 18, der Älteste 47 Jahre.

Die Altersverteilung in unserem Patientengut, aufgegliedert nach Art der Tumoren, wird in folgender Abbildung dargestellt:

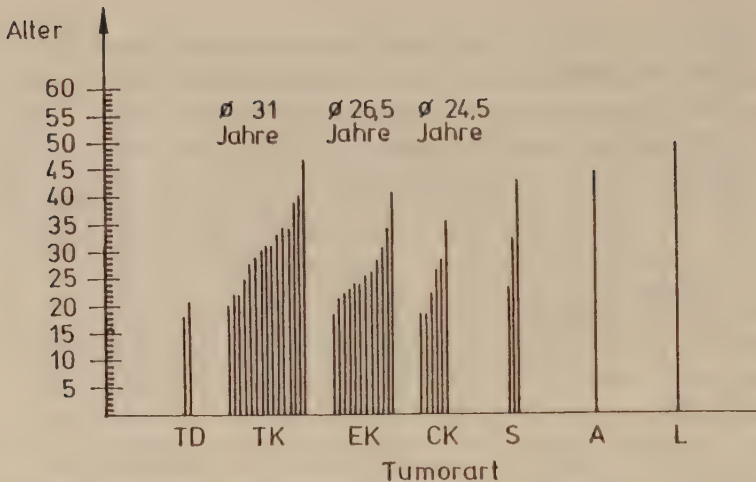


Abb. 10: Altersverteilung der Hodentumorkranken nach der Tumorart (TD = Teratom diff., TK = Teratokarz., EK = Embryonalzellkarz., CK = Chorionkarz., s = Seminom, a = Androblastom, L = Lymphosarkom)

Bei den Teratokarzinomen lagen die meisten Patienten in der Altersgruppe zwischen 25 und 35 Jahren (10 Patienten). 2 Erkrankte waren jünger, 3 älter, wobei ein Erkrankungsalter von 47 Jahren für diesen Tumortyp die Ausnahme darstellt.

Das Durchschnittsalter der Kranken mit Embryonalzellkarzinomen lag in unserem Patientengut um 5 Jahre niedriger. 9 Patienten gehörten in die Gruppe der 18 bis 28-Jährigen, nur 3 Patienten waren älter. Der 40jährige Patient war mit Abstand der Älteste.

Das niedrigste Durchschnittsalter wiesen die Patienten mit einem Chorionkarzinom auf - 24,5 Jahre. Bei diesem

Wert ist zu berücksichtigen, daß er durch einen Patienten im Alter von 35 Jahren nach oben verschoben wurde. Das Manifestationsalter dieses Tumortyps lag Anfang 20.

Damit wurde auch in dem hier untersuchten Krankengut mit zunehmender Malignität des Tumors das Erkrankungsalter niedriger.

3. Seitenverteilung der Hodentumoren

Die Hodentumorerkrankung trat vermehrt auf der rechten Seite auf - 23 rechtsseitig, 17 linksseitig.

Aufgeschlüsselt nach der Tumorart ergibt sich folgende Verteilung

		Tumorart			
	links			rechts	
2		TD			-
8		TK			7
4		EK			8
2		CK			4
-		S			3
1		A			-
-		L			1
<u>17</u>					<u>23</u>

Abb. 11: Seitenverteilung der Hodentumoren, aufgeschlüsselt nach der Tumorart (Abkürzungen s. S. 74)

II. Eingesetzte Diagnostikverfahren und Stadieneinteilung der eigenen Fälle

1. Anamnese und Aufnahmebefunde

Die Anamnesedauer der untersuchten Patienten betrug im Schnitt 9 Wochen, bis sie einer operativen Behandlung zugeführt wurden. Die in der Literatur angegebenen Zeiten liegen erheblich darüber.

Die kürzeste Anamnese, 1 Tag, hatte ein Patient mit einem sich plötzlich vergrößernden, schmerzhaften Leistenhoden. Verantwortlich für diesen akuten Zustand könnte eine Blutung in den Testikel sein. Die histologische Untersuchung des Tumors ergab ein Teratokarzinom.

Die längste Anamnese kann mit 9 Monaten festgehalten werden. Die Entwicklung wurde von dem Patienten als langsam und schmerzlos bezeichnet. Auch hier war der Tumor ein Teratokarzinom.

Ein Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und Tumortyp konnte bei dem untersuchten Krankengut nicht hergestellt werden.

Schmerzen gaben insgesamt 9 von 40 Patienten an. Hier- von waren 4 dem Stadium I, 3 dem Stadium II und 2 dem Stadium IV zuzuordnen. Aus dieser Beobachtung kann nicht der Schluß gezogen werden, daß sich bei Schmerzen in der Vorgeschichte eine Verschlechterung der Prognose ergibt.

Die histologischen Befunde der Patienten mit Schmerzen waren folgendermaßen:

- Teratokarzinom 4mal
- Embryonalzellkarzinom 2mal
- Chorionkarzinom 1mal
- Seminom 1mal
- Androblastom 1mal

Das Auftreten von Schmerzen konnte auch nicht als Zeichen für die Ausdehnung des Primärtumors gewertet werden; bei 6 dieser Patienten war der Tumor noch auf die Hodenhüllen beschränkt, bei 3 Patienten war der Nebenhoden infiltriert.

Von den 4 Patienten, bei denen die Geschwulst bereits den Ductus deferens erreicht hatte, berichtete keiner über Schmerzen.

Ursache für einen Arztbesuch war meist, daß die Patienten eine allmähliche Größenzunahme des Hodens (mit und ohne Schweregefühl) bemerkten und sie die Oberfläche als hart und/oder höckrig empfanden. Ein vorangegangenes Trauma des Testikels wurde in diesem Zusammenhang nur von 2 Erkrankten angegeben.

Ein Patient hatte neben der Vergrößerung des Hodens kolikartige Nierenschmerzen. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellte sich heraus, daß dies Ausdruck einer Um-mauerung des Ureters durch Metastasen war.

Bei einem anderen Patienten hatte sich seit 2 Monaten eine Gynäkomastie ausgebildet, zu der sich eine Woche vor der Aufnahme eine Verhärtung des linken Hodens einstellte. Letzteres veranlaßte schließlich den Patienten, einen Arzt aufzusuchen. Die histologische Untersuchung dieses Hodentumors ergab ein Chorionkarzinom, kombiniert mit einem Teratokarzinom.

Begleithydrocelen hatten sich in 4 Fällen entwickelt. Davon wurde eine auswärts punktiert.

Leistenhoden fanden sich bei 2 Patienten. Einmal war der rechte nicht deszendierte Hoden vom Tumor befallen. Bei dem anderen Erkrankten war nicht der linke Leistenhoden, sondern der kontralaterale descendierte Hoden befallen. Bemerkenswert ist bei diesen Patienten die Familienanamnese: einer von 5 Brüdern war ebenfalls wegen eines Seminoms operiert worden.

Eine "Virchow'sche Drüse" konnte bei keinem Erkrankten getastet werden.

Eine konservative Vorbehandlung der Patienten durch einen niedergelassenen Arzt, die eine Verzögerung einer adäquaten Therapie bis zu 4 Wochen bewirkte, war in 3 Fällen durchgeführt worden.

2. Labordiagnostische Untersuchungen

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung gehörte die Labordiagnostik allgemeiner und tumorspezifischer Art zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen.

a) Allgemeine Labordiagnostik

Zu diesen routinemäßig durchgeführten allgemeinen labor-diagnostischen Maßnahmen gehören die Bestimmung von: BKS, Differentialblutbild, Thrombozyten, Kreatinin, alkalischer Phosphatase, Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Elektrophorese und Gesamteiweiß im Serum. Mittlerweile wird auch regelmäßig die LDH bestimmt.

Darüber hinaus wurde neben diesen Blutuntersuchungen ein Urinstatus angefertigt.

Bei diesen Untersuchungen hatten 11 von 40 Patienten eine erhöhte BKS. Die 11 Erkrankten gehörten alle in die Gruppe der 18, die bereits Metastasen hatten. Die 3 Patienten mit Lungenmetastasierung wiesen alle erhöhte BKS-Werte auf, ebenso 4 von 6 Patienten mit Chorionkarzinomen.

Die anderen erhobenen Laborbefunde ergaben keine auffälligen Werte bezüglich der Hodentumorerkrankung.

b) Spezifische Tumormarkerdiagnostik

Bei allen erfaßten Patienten wurde der Pregnosticon-Test^R durchgeführt. Die AFP-Bestimmung war routinemäßig seit 1977, die β -HCG-Bestimmung zusätzlich seit 1979 möglich. Leider konnten daher nicht alle Patienten erfaßt werden. Ferner liegen bei einigen nur einzelne, zum Teil postoperative Werte aus der Versuchsphase vor.

- Pregnosticon-Test^R

Von den untersuchten 40 Patienten wiesen 6 einen positiven Pregnosticon-Test^R auf. Die Histologie der Tumoren ergab 3 Chorionkarzinome und 3 Embryonalzellkarzinome.

Die Stadieneinteilung dieser 6 Kranken mit positivem Pregnosticon-Test^R ergab in 4 Fällen ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Metastasierung. 2 Patienten jedoch wurden nach der Lymphadenektomie als Stadium I klassifiziert - bei dem Kranken N.W. handelte es sich primär um ein Chorionkarzinom mit post-RLA positivem Pregnosticon-Test^R, bei dem Kranken Z.G. um ein Embryonalkarzinom mit post-RLA erhöhten β -HCG Werten im Serum. Aufgrund dieser erhöhten Tumormarker mußte bei beiden Kranken, ungeachtet der negativen Lymphknotenhistologie, von einer Metastasierung ausgegangen werden. Die Kranken verstarben nach 22 und 5 Monaten, trotz sofort eingeleiteter Chemotherapie.

Insgesamt sind aus der Gruppe der 6 Kranken mit primär positivem Pregnosticon-Test^R 3 verstorben:

Pat. v. W.C. mit Chorionkarzinom Stad. IV 24 Mon. postop. an Lungenmetastasen

Pat. N.W. mit Chorionkarzinom Stad. I 22 Mon. postop. an Lungen- und Hirnmetastasen

Pat. Z.G. mit Embryonalkarzinom Stad. I 5 Mon. postop.
an Darm-Tumor mit Blutung.

Von den übrigen 34 Kranken mit negativem Pregnosticon-
Test^R sind dagegen nur 2 verstorben.

- AFP- und β -HCG-Bestimmung

Die Bestimmung der Tumormarker AFP und β -HCG erfolgt heute routinemäßig im Behandlungsverlauf zu 3 verschiedenen Zeitpunkten:

- bei Aufnahme vor der Semikastration
- am 6. Tag nach der Semikastration vor der RLA
- am 6. Tag nach der RLA.

Die AFP-Werte wurden bei 24, die β -HCG-Werte bei 14 Patienten präoperativ bestimmt.

Als pathologisch erhöhte Werte wurden beim AFP Marker spiegel > 15 ng/ml, beim β -HCG > 5 mIU/ml im Serum gewertet.

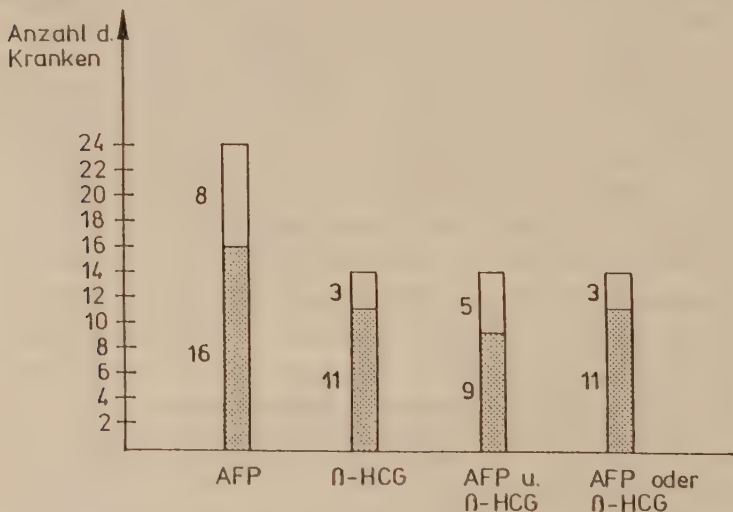


Abb. 12: Anzahl der Kranken mit nicht-seminomatösen Hodentumoren, die präoperative erhöhte und/oder β -HCG-Werte aufwiesen

Aus der Abbildung 12 ist ersichtlich, daß die AFP-Werte bei 16 von 24 (66 %) Kranken präoperativ erhöht waren und die β -HCG-Werte in 11 von 14 (78 %) Fällen.

Bei 14 Kranken konnte das Blut auf beide Tumormarker untersucht werden. Beide gleichzeitig waren bei 9, mindestens einer bei 11 (86 %) dieser Kranken erhöht.

Weiteren Aufschluß über das Ansprechen der Tumormarker bei Hodentumoren gibt die Aufteilung der präoperativen AFP- und β -HCG Spiegel auf die einzelnen Tumortypen (in Primärtumor und Metastasen):

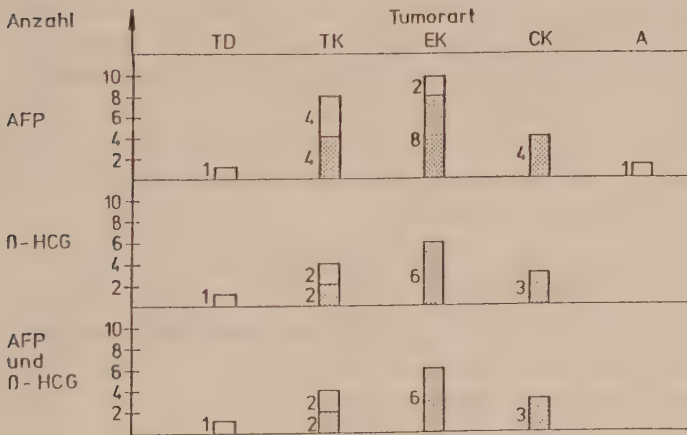


Abb. 13: Anzahl der Tumormarkererhöhungen, aufgegliedert nach den untersuchten Tumortypen

TD = Teratom diff.
 TK = Teratokarz.
 EK = Embryonalzellkarz.
 CK = Chorionkarz.
 A = Androblastom

Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß insbesondere die (kombinierten) Chorionkarzinome und die Embryonalzellkarzinome zuverlässige Markererhöhungen bewirkten. Die

Chorionkarzinome zeigten in allen Fällen eine AFP und β -HCG Erhöhung, die Embryonalzellkarzinome immer eine β -HCG und in 8 von 10 Fällen eine AFP Erhöhung. Bei den Teratokarzinomen dagegen war auffallend, daß in unserer Untersuchung jeweils nur die Hälfte - 4 von 8 eine AFP und 2 von 4 eine β -HCG Erhöhung hervorriefen.

Zu diesem Tumortyp gehörten auch 2 von den 3 Tumoren, die weder eine AFP, noch eine β -HCG Erhöhung im Serum bewirkten. Bei dem dritten Tumor dagegen, einem differenzierten Teratom, war dieser Befund zu erwarten. Hier fehlen, ebenso wie bei Androblastomen, die Bildungszellen für die Tumormarker.

2 Patienten mit normalen AFP Spiegeln (1 Teratokarzinom und 1 Embryonalzellkarzinom), wiesen zumindest erhöhte β -HCG Werte auf, so daß ein maligner Hodentumor diagnostiziert werden konnte. Der umgekehrte Fall, eine Erhöhung nur der AFP ohne Anstieg des β -HCG kam in dem untersuchten Patientengut nicht vor. Ebenso trat keine falsch-positive Tumormarkererhöhung auf.

Ein Zusammenhang zwischen Spiegelhöhe der Tumormarker und der Tumorgroße bzw. dem Metastasierungsgrad war in dieser Untersuchung nicht abzuleiten (den höchsten AFP-Wert von 5934 ng/ml erreichte ein Patient im Stadium I mit einem Embryonalzellkarzinom).

Bei den meisten Patienten fielen die Tumormarker spätestens nach der Lymphadenektomie wieder in den Normbereich zurück.

Einen Überblick über die 8 Kranken, bei denen dies nicht der Fall war, gibt folgende Tabelle wieder:

Pat.	Tumor- typ*	Stadium	AFP	β-HCG nach RLA	weiterer Verlauf
Z.G.	EK	I	norm.	↑	Tod nach 5 Monaten an Darm- tumor mit Blutungen
H.W.	CK	IIB	↓	↑	Lungen-Metastasen-Therapie n. EINHORN - Vollremission
K.E.	TK	IIB	↑	∅	Tod wenige Tage postoperativ an Sepsis
R.M.	EK	IIB	↑	∅	Lungen-Metastasen - Therapie nach Einhorn-Vollremission
M.S.	EK	IIB	↑	↑	Therapie nach Einhorn - Voll- remission
R.E.	CK	IIB	↑	↑	Therapie nach Einhorn - Voll- remission
R.H.	TK	IIB	↑	↑	Lungen-Metastasen - Therapie nach Einhorn - Vollremission
K.H.	CK	IV	↑	Pre- gnost. +	Therapie mit Methotrexat u. Vinblastin - Vollremission

Tab. 15: Überblick über die 8 Kranken mit post-RLA erhöhten AFP und/oder β-HCG-Werten

* Abkürzungen siehe S.81

Nur der β-HCG-Wert - bei normalem bzw. stark gefallenem AFP-Wert - blieb bei 2 Kranken im Stadium I und IIB erhöht.

Beide entwickelten erneut Metastasen, denen bei dem Kranken H.W. mit einer Polychemotherapie nach EINHORN erfolgreich begegnet werden konnte.

Der AFP-Wert sank nicht ab bei 2 Kranken im Stadium IIB und einem im Stadium IV. Bei diesen 3 Kranken konnte der β-HCG-Wert leider noch nicht bestimmt werden, doch blieb bei dem Kranken K.H. im Stadium IV der Pregnosticon-Test^R bis 14 Tage nach RLA positiv.

Der Kranke R.M., ursprünglich Stadium IIB, entwickelte 8 Monate nach RLA Lungenmetastasen, die sich jedoch unter einer Polychemotherapie, ebenso wie bei dem Kran-

ken K.H. Stadium IV, vollständig zurück bildeten. Der Kranke K.E. Stadium IIB verstarb einige Tage post-RLA an einer Sepsis.

3 Kranke im Stadium IIB schließlich hatten noch AFP und β -HCG nach der Lymphadenektomie erhöht. Bei allen 3 wurde postoperativ mit einer Polychemotherapie nach EINHORN begonnen, unter der der Kranke R.H. noch vorübergehend Lungenmetastasen entwickelte. Mittlerweile befinden sich die 3 Kranken in Vollremission.

Die postoperativ erhöhten Markerwerte sind ein Zeichen dafür, daß es trotz radikaler RLA nicht mehr gelang, alle Tumorzellen zu entfernen. Für die Prognose im Stadium IIB erwies es sich daher als entscheidend, daß die Kranken zur Nachbehandlung einer Chemotherapie zugeführt wurden. Unter dieser Therapie fielen die Tumormarkerspiegel meist rasch in den Normbereich ab, jedoch wurde auch hier wiederholt zwischen den ersten Therapiezyklen ein vorübergehendes Wiederansteigen der Tumormarkerspiegel beobachtet. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, das ganze Therapieprogramm konsequent durchzuhalten. Bei diesen 6 Kranken, die nach erfolgreichem Therapieabschluß die Vollremission erreichten, blieben bei wiederholten Nachuntersuchungen die Tumormarkerspiegel im Normbereich.

3. Radiologische Untersuchungen

Die bei dem untersuchten Krankengut nach der Semikastration routinemäßig durchgeführten radiologischen Untersuchungen umfaßten eine

- Thorax-Übersichtsaufnahme
- Lymphographie und die
- Infusionsurographie (IUG).

a) Thorax-Übersichtsaufnahme

Die Thorax-Übersichtsaufnahme wurde bei allen 40 Patienten angefertigt. Bei 2 Patienten zeigten sich die für Lungenmetastasen typischen Verschattungen.

Bei einem weiteren Patienten konnte erst durch Computertomogramm eine Metastasierung nachgewiesen werden. Heute wird daher bei negativer Thorax-Übersichtsaufnahme ein Computertomogramm angefertigt.

b) Lymphographie

Bei allen 40 Patienten wurde routinemäßig versucht, eine Lymphographie anzufertigen. Von 36 Erkrankten mit einer aussagefähigen Lymphographie hatten 16 einen positiven und 20 einen negativen Befund.

Die Richtigkeit dieser Befunde konnte durch den makroskopischen Befund der retroperitonealen Lymphknoten bei der RLA und die anschließende histologische Untersuchung überprüft werden. Dabei ergab sich, daß die Befunde in 4 Fällen falsch-positiv waren (unspezifisch entzündliche Veränderungen der entfernten Lymphknoten) und in 2 Fällen falsch-negativ (1 Patient hatte Mikrometastasen). Insgesamt waren 30 von 36 (83 %) Lymphographien zutreffend.

Bei 4 Patienten war keine Aussage möglich, da 3 eine Kontrastmittelallergie entwickelten und bei einem weiteren sich nur die dem Tumor kontralaterale Seite darstellte.

c) Infusionsurographie

Zur Abklärung der Fragestellung, ob tumorbedingte Veränderungen im Nierenbecken oder den ableitenden Harnwegen

vorliegen, wurde nach der Lymphographie routinemäßig bei allen 40 Patienten ein Infusionsurogramm angefertigt. 7 von 18 Patienten mit Metastasen (6 Stad. IIB, 1 Stad. IV) zeigten bereits verschieden ausgeprägte Veränderungen, die sich vorwiegend als Lateralverdrängung des Ureters der betroffenen Seite zeigten.

4. Stadieneinteilung des untersuchten Patientenguts nach Abschluß der Diagnostik

Die vorläufige Stadieneinteilung nach diesen Diagnostikverfahren ergab eine Aufteilung der 40 Patienten in folgende Stadien:

Stadium I	15 Patienten
Stadium II	23 Patienten
Stadium IV	2 Patienten

Als Ausschlußkriterien für das Stadium I galten:

- positive Lymphographie
- positiver PREGNOSTICON-TEST^R nach Semikastration
- erhöhte Tumormarker (AFP und/oder β -HCG) nach Semikastration

Die Zuordnung ins Stadium IV erfolgte durch den Nachweis von Lungenmetastasen, bei der Thorax-Röntgenaufnahme oder im Computer-Tomogramm.

Nach durchgeführter RLA ergaben sich folgende präoperative Fehlzuordnungen:

4 Kranke als Stadium II klassifiziert, konnten dem günstigeren Stadium I zugeordnet werden (Ursachen: 4mal falsch-positive Lymphographien, 1 langsamer Tumormarkerabfall bei sehr hohem Ausgangswert).

Von 4 weiteren Kranken, ursprünglich Stadium I klassifiziert, mußten nachträglich 3 dem Stadium II und einer

dem Stadium IV zugeordnet werden (Ursachen: Zu dieser Zeit war noch keine Tumormarkerbestimmung möglich. Daneben waren die Pregnosticon-Tests, die Lymphographien und die Thorax-Übersichtsaufnahmen negativ.).

Die Fehlzusammenordnungen wirkten sich für die Erkrankten jedoch nicht nachteilig aus, da die Patienten in den Stadien I und II, und zu diesem Zeitpunkt auch noch die in den Stadien III und IV, soweit möglich lymphadenektomiert wurden.

Die Stadieneinteilung entspricht der klinischen Systematik von HÖFFKEN und SCHMIDT (vgl. S. 44).

III. Therapie der Patienten

1. Semikastration

Nach Abschluß der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen ist der erste Therapieschritt bei Patienten mit Hodentumorverdacht die hohe inguinale Freilegung des betroffenen Hodens. Dies geschieht sofort nach stationärer Aufnahme.

Erweist sich der freigelegte Hoden nach dem makroskopischen Eindruck als verdächtig (Ausbildung von Tumoren, Größe, Konsistenz, Farbe), wird er am Samenstrang möglichst hoch abgesetzt (siehe Kap. II.1.).

Die Semikastration wurde bei 7 der 40 Patienten in einer auswärtigen Klinik durchgeführt, bei den restlichen 33 Patienten in der Urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder.

Seit 1978 wird den Patienten aus kosmetischen Gründen auf Wunsch eine Silicon-Hodenprothese nach der Orchiektomie eingelegt. Von den 13 implantierten Hodenprothesen mußte nur eine wegen einer entzündlichen Reaktion wieder entfernt werden.

Sonstige intra- oder post-operative Komplikationen wurden nach diesem Eingriff nicht beobachtet.

2. Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)

In der Regel wird ca. 10 Tage nach der Semikastration (ein Patient verzögerte den Eingriff vier Monate) und Abschluß der diagnostischen Untersuchungen, insbesondere der radiologischen, die RLA durchgeführt. In dem untersuchten Patientengut wurde der Eingriff 39mal vorgenommen.

a) Indikation zur RLA

Die Indikation zur RLA ist heute unter folgenden Bedingungen gegeben:

- Der Tumor hat das Stadium I - II noch nicht überschritten.
- Der Tumor ist ein Teratokarzinom, Embryonalzellkarzinom, oder differenziertes Teratom mit positivem Tumormarker.
- Der Patient ist vom Allgemeinzustand her operabel.

In den Jahren 1975 - 1977 wurden darüber hinaus 3 Patienten mit Seminomen lymphadenektomiert. Bei 2 Patienten war die Indikation die massive, lymphographisch nachweisbare Metastasierung im Retroperitoneum. Bei dem dritten Patienten war der histologische Befund - anaplastisches Seminom - ausschlaggebend, da die Prognose dieses Seminomtyps aufgrund der verminderten Strahlensensibilität, erheblich schlechter ist (154).

2 weitere Patienten mit dem für Hodentumoren seltenen Befund des Lymphosarkoms und Androblastoms wurden eben-

falls lymphadenektomiert, um einer Tumorzellaussaat zu-
vorzukommen.

2 Patienten im Stadium IV wurden 1975 operiert, zu einer
Zeit, als die Erfolge der Chemotherapie noch nicht so
spektakulär waren wie heute. Die operative Tumormassen-
reduktion im Retroperitoneum wurde daher als Chance ge-
sehen, das Ansprechen der Lungenmetastasen auf die Zyto-
statika zu verbessern.

b) Technik der RLA

Lymphadenektomiert wurde bilateral der Hauptgefäßstämme
durch einen transperitonealen Zugang. Dies geschah von
kranial der A. mesenterica superior bis hinunter zum
Leistenring auf der tumorbefallenen und bis zur Teilung
der A. iliaca communis auf der kontralateralen Seite.
Großer Wert wurde auf die Radikalität der Dissektion
des lymphatischen Gewebes gelegt. Aus diesem Grunde wur-
den Vena cava und Aorta mobilisiert, um auch inter- und
retrovasal alles Gewebe zu entfernen. Ebenso wurde bei
der Präparation der Nierenstiele links und rechts und
den Iliakalgefäßen verfahren. Die beiden spermatischen
Gefäßbündel, sowie die A. mesenterica inferior wurden
dabei gewöhnlich geopfert. Die Ganglien des sympathti-
schen Grenzstrangs auf der kontralateralen Seite wurden
soweit irgend möglich geschont, um Ejakulationsstörungen
zu vermeiden.

Die bei der Präparation exstirpierten Lymphknoten und
das anhängende Fettgewebe wurden sorgfältig markiert und
der histologischen Untersuchung zugeführt. Hierdurch
war die Dokumentation der Lokalisation der Neoplasien
bei metastasen-positivem Befund gewährleistet. Zur Kon-
trolle wurde das Operationsgebiet mit Silberclips mar-

kiert und eine intraoperative Röntgenaufnahme des Abdomens angefertigt. Soweit sich noch von der Lymphographie angefärbte Lymphknoten zeigten, wurden sie entfernt. Nach Einlegen einer retroperitonealen Silicondrainage wurde das Retroperitoneum mit einer fortlaufenden Chromcatnat verschlossen, gesichert durch Einzelknopfnähte. Nachfolgend wurde eine subfasziale Redondrainage eingelegt und die Wunde schichtweise verschlossen.

Bei den 17 Patienten, die bereits Lymphknotenmetastasen hatten, ergaben sich die in den Abbildungen 14 und 15 dargestellten Metastasenlokalisationen.

Bei den 10 rechten Hodentumoren mit Tochtergeschwülsten fanden sie sich neben para-, prae- und retro-cavaler, hauptsächlich in aorto-cavalen Lokalisationen (in 7 Fällen). Außergewöhnlich war in einem Fall eine Metastase auf der kontralateralen Seite im Iliakalbereich. Das Crossing-over von rechtsseitigen Hodentumormetastasen auf die kontralaterale Seite (bevorzugt para-aortal) war mit 8 von 10 Patienten häufig der Fall.

Die Metastasenlokalisationen der 7 linksseitigen streuenden Hodentumoren waren überwiegend para-aortal und am linken Nierenstiel lokalisiert (je 3mal).

Ein Crossing-over von links nach rechts in den aorto-cavalen Bereich war in 2 Fällen zu verzeichnen. Bei einem Patienten ist die Wertung als echtes Crossing-over problematisch, da es sich um ein faustgroßes Metastasenpaket über Aorta und Vena cava handelte.

Am rechten Nierenstiel, in den para-cavalen und den rechts iliakalen Lymphknoten, fanden sich keine von links ausgehenden Metastasen.

Metastasen von links- wie rechtsseitigen Hodentumoren, die im Lymphgeflecht um Aorta und Vena cava gefunden wurden, lagen überwiegend im oberen Drittel der Strecke

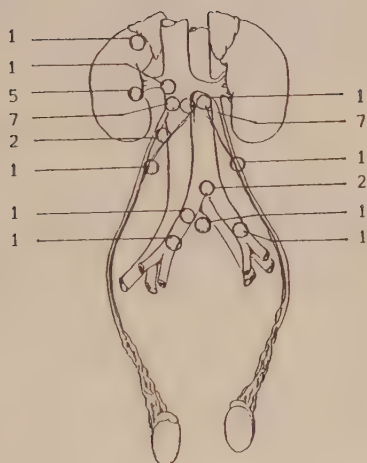


Abb. 14: Häufigkeit der Metastasenlokalisation rechts
bei einseitiger bzw. bilateraler Metastasierung

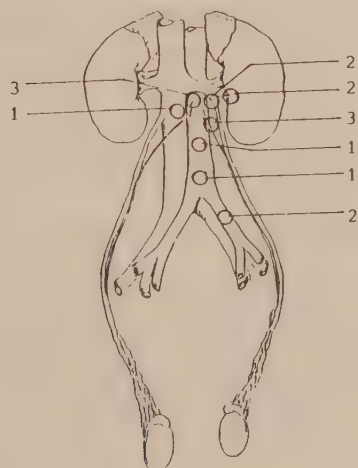


Abb. 15: Häufigkeit der Metastasenlokalisation links
bei einseitiger bzw. bilateraler Metastasierung

zwischen Abgang der Nierenarterien und der Aortenbifurkation.

Bei drei Kranken war die Niere infiltriert, so daß das Organ bei der notwendigen Radikalität nicht mehr zu retten war und nephrektomiert werden mußte.

c) Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten in keinem Fall auf. In der postoperativen Phase traten bei 13 Kranken folgende Komplikationen auf:

- 1 Nierenvenenthrombose
- 1 Harnleiternekrose
- 1 paralytischer Ileus, der konservativ behoben werden konnte
- 1 postoperative Oligurie
- 1 Nachblutung, die durch Relaparotomie behoben wurde
- 1 retroperitoneales Hämatom
- 1 Wundinfektion mit Fasziendehiszenz
- 1 Lungenabszedierung mit anschließender tödlicher Sepsis
- 1 Lungeninfarkt
- 1 Lungenembolie
- 1 Pleurawinkelerguß
- 2 Penis- und Skrotalödeme

Ein Kranker verstarb an einer nach Lungenabszedierung aufgetretenen Sepsis.

2 Patienten mußten in der postoperativen Phase nephrektomiert werden. Ursache war in einem Fall eine Nierenvenenthrombose, in dem anderen eine intraoperative Harnleiterschädigung mit anschließender Nekrose.

Allen anderen aufgetretenen Komplikationen konnte erfolgreich begegnet werden, so daß sie bei Entlassung aus der Klinik keine Beschwerden mehr machten.

3. Stadieneinteilung nach der RLA

Die Stadieneinteilung nach der RLA und der histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes ergab folgendes Bild:

	Stad.					
Histo- logie	I	IIA	IIB	III	IV	Σ
TD	1	-	-	-	-	1
TK	11	3	3	-	-	17
EK	6	2	4	-	-	12
CK	2(1)	-	2	-	2(3)	6
S	1	1	-	-	-	2
L	1	-	-	-	-	1
A	1(0)	-	-	-	(1)	1
Σ	23	6	9		2	40

Tab. 16: Stadieneinteilung der Hodentumorkranken nach der RLA (Abkürzungen s. S. 81)

2 Patienten des Stadiums I, die histologisch keine Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten hatten, mußten nach der RLA dennoch in das Stadium IV umgestuft werden. Bei einem ließen sich die Lungenmetastasen computertomographisch nachweisen. Bei dem anderen, einem Chorionkarzinomerkrankten, blieb der Pregnosticon-Test^R positiv, ferner wurden die Lungenmetastasen nach 2 Monaten radiologisch nachweisbar.

Somit hatten bereits bei der Aufnahme 19 von insgesamt 40 Patienten Metastasen (47,5 %).

4. Die Nachbehandlung der Patienten

Die Nachbehandlung der Patienten muß sich nach der Stadienzuordnung, wie sie sich nach der RLA ergibt, richten.

Patienten des Stadiums I werden heute nach der RLA weder bestrahlt, noch zytostatisch behandelt. Sie müssen lediglich streng überwacht werden.

Blutbild, BKS, Tumormarker alle 6 Wochen im ersten Jahr, dann vierteljährlich bis zum 2. Jahr, danach in zunehmend gelockerter Form bis zum 5. Jahr.

Radiologische Untersuchungen erfolgen im ersten Jahr vierteljährlich, im 2. Jahr halbjährlich.

Ergibt sich aus den Kontrollen ein Verdacht auf wieder aufkeimende maligne Prozesse, erfolgt sofort eine zytostatische Therapie, entsprechend den Stadien II - IV.

Eine Nachbehandlung im Anschluß an die RLA wurde bei 23 Kranken durchgeführt. Dies geschah obligatorisch bei den Tumorstadien IIA - IV, vereinzelt auch im Stadium I. Die Art der Nachbehandlung wechselte im Zeitablauf mit der Entwicklung hochwirksamer Chemotherapieverfahren.

Bis Ende 1977 wurde überwiegend die Bestrahlung als Nachbehandlung eingesetzt und nur vereinzelt die Chemotherapie. Mitte 1978 jedoch drehten sich die Verhältnisse, mit der Einführung der Polychemotherapie nach EINHORN, um. Die hohen und dauerhaften Vollremissionsraten dieses Therapieschemas, als alleinige Nachbehandlung bei nicht-seminomatösen Hodentumoren, führte zum Verzicht auf die Nachbestrahlung.

In den Jahren 1975 - 1978 wurden insgesamt 9 Kranke einer radiologischen Nachbehandlung mit ultraharter Pendelbestrahlung unterzogen.

Nur bestrahlt wurden davon 5 Kranke:

Pat.	Tumor- typ	Stad.	Verlauf
P.G.	TK	I	Vollremission ÜD>2J.
O.W.	TK	I	Bestrahlung wegen Nierenkolik abgebrochen - Vollremission ÜD>2J.
F.A.	Sana- plast.	I	Vollremission ÜD>4J.
L.M.	S	IIA	nach 10 Monaten an Lungenmetastasen verstorben
K.W.	EK	IIA	Vollremission ÜD>3J.

Tab. 17: Übersicht über die 5 Hodentumorkranken, die nach RLA nur nachbestrahlt wurden.

TK = Teratokarzinom
S = Seminom
EK = Embryonalkarzinom
ÜD = Überlebensdauer

Die 2 Erkrankten mit Teratokarzinomen im Stadium I wurden zu dieser Zeit noch nachbestrahlt. Zum einen, weil es sich um Kombinationstumoren mit Seminomanteil handelte und zum anderen, weil man damit eventuell vorhandene Mikrometastasen bekämpfen wollte. Letzteres war auch der Grund für die Nachbestrahlung des Kranken K.W. Stad. IIA.

Die beiden Seminom-Erkrankten wurden wegen der bekannten Strahlenempfindlichkeit der Seminome postoperativ nachbestrahlt. Der Kranke L.M. erlag dennoch nach 10 Monaten einer ausgedehnten Lungenmetastasierung. Eine Autopsie konnte leider nicht durchgeführt werden.

4 der 9 Kranken erhielten zur Nachbestrahlung zusätzlich eine Chemotherapie:

Pat.	Tumor- typ	Stad.	Verlauf
N.W.	CK	I	postop. pos. PREGNOST-Test ^R - Bestrahlung nach 2 Monaten Lungen-Metastasen - Methotrexat und Vinblastin - Tod nach 22 Monaten Lungen- und Hirnmetastasen
S.P.	S(EK)	IIA	Bestrahlung und Aktinomycin, Leukeran, Methotrexat - Vollremission ÜD>3J.
R.M.	EK	IIB	Bestrahlung - nach 8 Monaten Lungen-metastasen - Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>2J.
v.W.C.	CK	IV	Bestrahlung, Methotrexat, Vinblastin zwischenzeitlich Remissionen - Tod nach 24 Monaten an Lungenmetastasen

Tab. 18: Übersicht über die 4 Kranken, die nach RLS nach-
bestrahlt und chemotherapiert wurden

Aufgrund der Lungenmetastasierung wurde bei beiden an Chorionkarzinomen Erkrankten zusätzlich zur Nachbestrahlung, eine Chemotherapie mit Methotrexat und Vinblastin eingeleitet. Obwohl die Erfolge der Chemotherapie 1976 nur sehr vereinzelt waren, sollte die Chance genutzt werden. Unter dieser Therapie traten auch vorübergehend Remissionen auf, doch verstarben die Kranken leider nach 22 und 24 Monaten.

Der Kranke S.P. Stadium IIA wies als Primärtumor ein Seminom auf. Er wurde daher nachbestrahlt und wegen der vorhandenen Embryonalzellkarzinommetastasen zusätzlich chemotherapiert. Der Kranke R.M. (EK, Stad. IIB) entwickelte trotz Nachbestrahlung nach 8 Monaten Lungenmetastasen. Da inzwischen die Polychemotherapie nach EINHORN mit Vinblastin, Cis-Platin und Bleomycin zur Verfügung stand, wurde der Erkrankte damit erfolgreich weiterbehandelt.

Ausschließlich chemotherapeutisch nachbehandelt wurden 14 Kranke. Von diesen Kranken gehörten 2 dem Stadium I, 3 dem Stadium IIA, 7 dem Stadium IIB und 2 dem Stadium IV an. Eine Übersicht über diese 14 Kranken gibt folgende Tabelle:

Pat.	Tumor- typ	Stad.	Verlauf
Z.G.	EK	I	postoperativ β -HCG - Chemotherapie nach BURGESS - Tod nach 5 Monaten an Darmmetastasen mit Blutung
K.K.	K	I	bei NU nach 6 Monaten Lungenmetastasen - Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
B.H.	K	IIA	1976 Nachbehandlung abgelehnt - 2 1/2 Jahre später im CT-retroperit. Metastasen - Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>3J.
F.E.	TD(TK)	IIA	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
T.T.	TK	IIA	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
W.H.	EK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
B.H.	EK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
M.S.	EK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
R.E.	LK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - Vollremission ÜD>1J.
L.J.	TK	IIB	nach 2 Monaten Lungenmetastasen - Chemotherapie mit Vincristin, Dactinomycin u. Ifosfamid - Vollremission ÜD > 5 J.
R.H.	TK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - nach 1 Monat vorübergehend Lungenmetastasen - Vollremission ÜD>1J.
H.W.	CK	IIB	Chemotherapie nach EINHORN - nach 2 Monaten vorübergehend Lungenmetastasen - Vollremission ÜD>2J.
K.H.	CK	IV	Chemotherapie mit Methotrexat u. Vinblastin über 3 Jahre - Vollremission ÜD>4J.
G.A.	Andro- blastom	IV	Chemotherapie mit Adriamycin, Bleomycin u. Vinblastin - Teilremission - n. 6 Mon. Progression - Cis-Platin, Holoxan u. Vinblastin - Vollremission - ÜD > 2 J.

Tab. 19: Übersicht über die 14 Kranken, die nach RLA nur

Von diesen 14 Kranken haben bis zum Untersuchungsende 13 in Vollremission überlebt, davon 5 Kranke länger als 2 Jahre.

10 von diesen 14 Kranken wurden nach dem EINHORN-Schema, vorwiegend im Klinikum Großhadern der Universität München, chemotherapiert. Bei 5 Kranken, einem ursprünglich im Stadium I, einem im Stadium IIA und 3 im Stadium IIB, gelang es mit dieser Therapie aufgetretenen Lungenmetastasen erfolgreich zu begegnen. Ebenso gelang dies bei dem Kranken G.A. (Androblastom, Stad. IV) mit einem abgewandelten EINHORN-Schema.

Bemerkenswert jedoch sind auch die Therapieerfolge bei den Kranken L.J. (TK, Stad. IIB) und K.H. (CK, Stad. IV), die bereits 1975 und 1976 erfolgreich im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München chemotherapeutisch nachbehandelt wurden. Als Medikamente wurden im ersten Fall Vincristin, Dactinomycin und Ifosfamid eingesetzt, im zweiten Vinblastin und Methotrexat. Beide befinden sich in Vollremission und überlebten bisher über 4 Jahre.

Die Nebenwirkungen waren jedoch auch bei der Chemotherapie für die Patienten sehr belastend. Sie entsprachen weitgehend den in der Literatur beschriebenen Erscheinungen, wie Gewichtsabnahme, Übelkeit, vorübergehend Haarausfall, Schwächung u.s.w. (vgl. S. 63).

5. Kasuistik

Im folgenden zwei Krankengeschichten. Die erste spiegelt den dramatischen Krankheitsverlauf eines Chorionkarzinomerkrankten wider. Die zweite einen außergewöhnlichen Behandlungserfolg bei einem Kranken mit einem Teratomkarzinom im Stadium IIB, der trotz nur noch palliativer RLA durch Chemotherapie in Vollremission kam.

Nicht zuletzt sind die beiden Fälle aber auch in diagnostischer Hinsicht interessant. Der Pat. v. W.C. suchte den Arzt mit einem entzündlichen Tumor im rechten Skrotum auf, bei gleichzeitig festgestellter Gonorrhoe. Der Kranke L.J. kam mit kolikartigen Schmerzen in der rechten Nierengegend zum Hausarzt.

v. W.C. 35 Jahre, Chorionkarzinom Stadium IV

April 1976	Der Kranke bemerkt schmerzloses Schweregefühl im rechten Hoden, 8 Tage später selbst Entzündung festgestellt
Anfang Mai 1976	Sucht Urologen auf: Gonorrhoe diagnostiziert, die vermutlich seit 2 Jahren bestand; V.a. Epididymitis, antibiot. Therapie für 14 Tage ohne Erfolg
24.6.1976	Urolog.Amb. der Barmherzigen Brüder: Lokalbefund: Im rechten Skrotum faustgroßer Tumor, Überwärmung, starke Druckdolenz; Skrotuminhalt links o.B. Prgnost. Test: +
25.6.1976	Semikastration re. Histo: undiff. malign. Teratom mit Trophoblastanteilen = Chorionkarzinom; Prgnost.-Test einige Tage postop.: neg.
7.7.1976	Lymphographie: V.a. LK-Metastasen
9.7.1976	RLA: 8 von 18 LK's zeigen ausgedehnte Metastasen eines CK
10.7.1976	Rö-Kontr. des Thorax: kleiner Rundschatten li Oberfeld
23.7.1976	Beginn der Chemotherapie mit Methotrexat und VELBE

- 22.11.1976 RÖ-Kontr. d. Thorax: Rundschaten kastaniengroß; zunehmende Heiserkeit durch Recurrensparese; Schmerzen im Thorax, Luftnot bei Belastung. Therapie: Thoraxbestrahlung mit Gammatron kombiniert mit hohen Dosen Ifosfamid an 4 Tagen
- 17.12.1976 RÖ-Kontr. d. Thorax: Rundherd nur noch bandförm. Verdichtung
- 17.1.1977 RÖ-Kontr. d. Thorax: Völlige Rückbildung der Lungenmetastase. Erneute Bestrahlung von Thorax, zusätzlich Leiste re. und unteres ventr. Paraaortalfeld, kombiniert mit dreitägiger Ifosfamid-Gabe
- 25.4.1977 RÖ-Kontr. d. Thorax: Verbreiterung des oberen Mediastinums nach rechts. Schichtaufnahmen: Etwa mandarinengroße Verdichtung re. paratracheal. Therapie: Mediastinalbestrahlung zusätzl. Chemotherapie mit Bleomycin, Vinblastin, Ifosfamid
- 21.6.1977 RÖ-Kontr. d. Thorax mit Schichtaufnahmen: Deutl. Rückbildung des Tumors im Mediastinum
- 14.7.1977 RÖ-Kontr. d. Thorax: Kaum noch path. Befund sichtbar
- 13.8.1977 RÖ-Kontr. d. Thorax: o.B.; fragl. Lymphom re. Halsseite
- Ende Okt. 1977 RÖ-Thorax: Erneute Verbreiterung des Mediastinums, im CT faustgroßer Tumor im Mediastinum re. sichtbar.
- 22.11.1977 Op-Entfernung eines 5x10 cm großen Tumors re. Halsseite und eines ca. tennisballgroßen Tumors aus dem re. Mediastinum. Histologie: Malignes Teratom vom Intermediärtyp
- 12.12.1977 RÖ-Thorax: Disseminierte beidseitige Lungenmetastasen; CT: V. a. Pericardmetastase. Therapie: Thoraxbestrahlung und Chemotherapie mit VELBE, Ifosfamid und Adriblastin.
- 30.1.1978 RÖ-Thorax: Massive Progression der Lungenmetastasen; wieder Luftnot bei Belastung, Husten mit geringem Auswurf. Keine weitere Therapie sinnvoll.
- 31.8.1978 Stat. Aufnahme mit Erstickungsanfällen, Atemnot, Hämoptoe, Zeichen der Rechtsherzbelastung. RÖ-Thorax: Weiterhin massive Zunahme der Lungenmetastasen, Pleuraerguß.

4.9.1978 Tod durch Rechtsherzversagen

Sektionsbericht: Ausgedehnte Metastasierung eines malignen Teratoms (MTI) im Mediastinum, den Lungen, im Bereich der li. Vena jugularis, der li. Supraclaviculargrube und im Epicard.

L.J. 39 Jahre Teratokarzinom des Hodens, Stadium IIB

5.6.1975 Kolikartige Schmerzen im Bereich der li. Niere. Ein mit V.a. Nephrolithiasis durchgeführtes IUG beim Hausarzt zeigt keine Darstellung des li. Harnsystems, ebensowenig eine Kontrolle am 10.7.1975

23.7.1975 Ambulanz der Barmherzigen Brüder: Lokalbefund: Hoden li. schmerzlos konsistenzvermehrt, Ø Entzündungszeichen. IUG: Stumme Niere li.; retrograd. Pyelogramm: Kompletter Kontrastmittelstop in Höhe von LWK 3

1.8.1975 Freilegung des li. prox. Harnleiters mit V.a. Ureterolithiasis. Es findet sich eine tumoröse Ummauerung des li. Ureters und mit dem Psoas verbackene Lymphknotenmetastasen. In Kenntnis des veränderten li. Hodens wird unter dem V.a. Hodentumor li. die Nephroureterektomie li. durchgeführt. Anschließend wird noch der verdächtige Hoden li. entfernt. Histologie des Hodens und der Metastasen: Teratokarzinom. Die empfohlene RLA wird von dem Kranken wegen eines Auslandsaufenthalts abgelehnt.

4.12.1975 Schmerzen im re. Unterbauch, Ø Anhalt f. Appendizitis, RLA erneut verschoben.

5.1.1976 RLA als Second-Look-Op.: Ausgedehnte, fast faustgroße Lymphknotenpakete über und hinter Aorta und Vena cava, auf der Wirbelsäule breit aufsitzend und den Psoas infiltrierend. Die totale Ausräumung der Metastasen ist nicht mehr möglich.

9.2.1976 V.a. solitäre Lungenmetastase. Chemotherapie mit Vincristin, Dactinomycin und Ifosfamid über 6 Kuren à 7 Tage. Zu Beginn des 3. Kurses war die Lungenmetastase nicht mehr nachweisbar. Weitere Chemotherapie

9.4.1976 ambulant bis Juli 1977 ohne Rezidivnachweis.

21.2.1980 Nachuntersuchung: Der sich in gutem Allgemeinzustand befindliche Patient zeigt keinen Hinweis für ein Rezidiv, die Tumormarker sind nicht erhöht. Die Ejakulation hatte sich bei dem Kranken nach ca. 6-8 Monaten wieder eingestellt.

IV. Therapieergebnisse

1. Überlebensraten der Kranken

Von den 40 behandelten Patienten haben bis heute 34 (87 %) in Vollremission überlebt. Bei einem Patienten ohne festen Wohnsitz ist keine Aussage möglich.

5 Patienten verstarben, davon 3 schon im ersten Jahr, die übrigen 2 bis zum Ablauf des 2. Jahres nach der RLA.

Über der bei Hodentumorerkrankten kritischen 2-Jahresüberlebensgrenze liegen insgesamt 21 von den 34 Patienten (62 %). Die 2-Jahresüberlebensrate des untersuchten Patientenguts beträgt 81 % (21 von 26 Patienten) für alle Stadien und Tumortypen.

Eine Aufstellung der Erkrankten, die über der 2-Jahresüberlebensgrenze liegen, nach Tumortyp und Stadium zeigt folgende Aufstellung:

	I	IIA	IIB	IV	Gesamt
TK	8/8	-	1/2	-	9/10
EK	2/3	3/3	1/1	-	6/7
CK	1/2	-	1/1	1/2	3/5
S	1/1	0/1	-	-	1/2
LS	1/1	-	-	-	1/1
Andr.	-	-	-	1/1	1/1
Gesamt	13/15	3/4	3/4	2/3	21/26 81 % =====

Tab. 20: Die Anzahl der Erkrankten über der 2-Jahresüberlebensgrenze, aufgegliedert nach Tumorart und Stadium

Aufgegliedert nach den Erkrankungsstadien zeigt sich, daß 86,6 % (13 von 15) der Patienten im Stadium I überlebt haben. Berücksichtigt man nur die nicht-seminoma-

tösen Keimzelltumoren, waren es 84,6 % (11 von 13).

Patienten im Stadium II (IIA und B zusammengefaßt) überlebten die 2-Jahresgrenze zu 75 % (6 von 8), im Stadium IV überlebten immerhin noch 2 von 3 Patienten.

Betrachtet man die 2-Jahresüberlebensraten der einzelnen Tumortypen, so zeigt sich, daß die Teratokarzinome die relativ beste Prognose hatten, 90 % (9 von 10) überlebten. Hierbei dürfte sich sicherlich die geringere Metastasierungsneigung der Teratokarzinome (2 von 10) positiv ausgewirkt haben, die sich im Vergleich zu anderen Tumortypen ergibt.

Bei den Embryonalzellkarzinomen haben 6 von 7 Patienten (85,7 %) die 2-Jahresgrenze erreicht, obwohl 4 von 7 Patienten bereits dem Stadium II zuzuordnen waren.

Die schlechteste Prognose hatten auch hier die Chorionkarzinome, doch leben 3 von 5 Patienten über 2 Jahre in Vollremission.

Einen Überblick über die 5 verstorbenen Patienten gibt folgende Zusammenstellung:

Pat.	Tumortyp	Stad.	Überlebenszeit	Todesursache
L.M.	Seminom	IIA	10 Monate	Lungenmetastasen
K.E.	Teratok.	IIB	p.op.	Lungenabszeß-Sepsis
v.W.C.	Chorionk.	IV	24 Monate	Lungenmetastasen
N.W.	Chorionk.	I	22 Monate	Lungen- und Hirn-Metastasen
Z.G.	Embryonalk.	I	5 Monate	Darmtumor - Darmblutung

Tab. 21: Überblick über die 5 verstorbenen Hodentumorkranken

Von den 13 Patienten, die unterhalb der 2-Jahresgrenze liegen, überlebten bisher alle in Vollremission. Dieses

Ergebnis ist nicht zuletzt ein Verdienst der Chemotherapie nach EINHORN, der alle Patienten, die nicht Stadium I waren, zugeführt wurden.

1. Nachuntersuchung der Patienten

Um nicht nur etwas über den Überlebenszeitraum, sondern auch näheres über das Befinden nach einer retroperitonealen Lymphadenektomie zu erfahren, wurden die Patienten angeschrieben, sich zu einer Nachuntersuchung zu melden. Dabei konnten 28 von den 34 Patienten nachuntersucht werden. Von 5 Patienten, bei denen dies nicht möglich war, weil sie sich gerade in Nachbehandlung befanden, wurden die Befunde von der nachbehandelnden Klinik eingeholt.

Die Patienten wurden insbesondere nach folgenden Punkten befragt:

Allgemeinbefinden

Beschwerden

Miktionsstörungen

Kontinenzstörungen (Blase - Darm)

Verdauungsstörungen

Sexualanamnese:

Feste Partnerin

Störung der Libido

Störung der Erektion

Störung der Ejakulation

Störung des Orgasmuserlebens

Die Untersuchung umfaßte: RR, Puls, Palpation der axillären und inguinalen Lymphknoten, Inspektion des äußeren Genitales, der Beine (Ödeme); ferner Labordiagnostik des Blutes (BKS, kleines Blutbild, AFP und β -HCG) und Anfertigung eines Urinstatus (mit Pregnosticon-Test).

Zur Ermittlung einer retrograden Ejakulation wurde der

von den Patienten gebrachte postcoitale Urin auf Spermien untersucht.

Eine Schwächung des Allgemeinbefindens gaben nur 2 von 28 Patienten an. Sie fühlten sich "schlapper" und körperlich nicht mehr so belastbar. Beide wurden zytostatisch nachbehandelt, einer zusätzlich bestrahlt.

Insgesamt 4 Patienten bemerkten nach der RLA eine verstärkte Wetterfühligkeit.

Miktionsbeschwerden oder Kontinenzstörungen von Darm oder Blase traten in keinem Fall auf. Lediglich ein Patient gab auf näheres Befragen ein zeitweises "Nachtröpfeln" nach Miktion an, das nach Gabe des α -Symptomimetikums GUTRON^R nicht mehr festzustellen war.

4 Patienten berichteten, daß die Verdauung auf bestimmte Nahrungsmittel (z.B. Gewürze, Hülsenfrüchte, Weißbier) empfindlicher reagiert. Dies äußert sich in einer vorübergehenden Diarrhoe, manchmal auch Obstipation.

Der Verlust der prograden Ejakulation trat bei 95 % - 36 von 38 Patienten auf. Bei einem Patienten konnten wir bei der Untersuchung des postcoitalen Urins 2mal Spermien nachweisen, es war der einzige Fall einer retrograden Ejakulation. Bei 2 der Lymphadenektomierten hatte sich nach 4 Wochen bzw. 8 Monaten der Samenerguß wieder eingestellt.

Der Ejakulationsverlust wurde insbesondere von jungen Patienten ohne feste Partnerin und solchen mit Kinderwunsch als psychisch sehr belastend empfunden. Patienten hingegen, die bereits Kinder hatten, waren aus Gründen der Empfängnisverhütung an einem Therapieversuch nicht interessiert.

Der Therapieversuch bestand in der hochdosierten Gabe von 3x2 Tab. GUTRON^R über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Von 15 Patienten nahmen aber nur 5 die Tabletten so regelmäßig ein, daß eine Aussage über die Wirksamkeit möglich ist. 3 der 5 Patienten berichteten über ein nach Einnahme auftretendes Kribbeln und Kältegefühl. Eine pro- oder retrograde Ejakulation konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Von den 28 Kranken, bei denen eine Sexualanamnese erhoben wurde, gaben 3 eine Abschwächung der Erektion an. Einer dieser Kranken berichtete zusätzlich über eine Libidoabschwächung, 2 von weniger intensivem orgasmischen Erleben. Geschlechtsverkehr konnten jedoch alle 28 ausüben. Bei einem dieser Patienten hatte sich die Ejakulation nach 8 Monaten wieder eingestellt.

Hydrocelen entwickelten 8 von den 38 Patienten, wovon 3 chirurgisch revidiert wurden.

3 Patienten mußten nach der RLA wieder wegen bis zu kindskopfgröße angewachsenen abdominellen Lymphcysten stationär aufgenommen werden. Bei 2 der Kranken traten die Lymphcysten innerhalb eines halben Jahres, in einem Fall im Anschluß an die Bestrahlung des Retroperitoneums auf. Bei dem dritten Kranken entstand dieser Befund erst 4 Jahre nach der RLA.

In einem Fall bildete sich die Lymphcyste spontan zurück, so daß jetzt Beschwerdefreiheit besteht. In den 2 anderen Fällen wurde die Cyste punktiert. Die zytologische Untersuchung der abgesaugten Flüssigkeit ergab keinen Anhalt für maligne Zellen.

Ödeme an den Beinen wurden bei keinem der Patienten nachgewiesen.

Die weiteren durchgeführten Untersuchungen, insbesondere die Tumormarker, ergaben keine pathologischen Befunde.

D. DISKUSSION

Die in dieser Untersuchung behandelten nicht-seminomatösen Hodentumorarten entsprechen in ihrer Häufigkeits-, Alters- und Seitenverteilung (57 % rechts, 43 % links) weitgehend den Angaben in der Literatur (29, 108). Eine Ausnahme hiervon bilden die 6 Chorionkarzinome: Sie traten relativ häufiger als in der Literatur auf.

Die Anzahl der Primärtumoren, die metastasiert hatten, entsprach mit knapp 50 % (19 von 40) den üblichen Werten in der einschlägigen Literatur (57, 131, 133, 150).

Die Neigung der Primärtumoren zu metastasieren, nahm auch hier vom Teratokarzinom (33 %) über das Embryonalkarzinom (50 %) zum Chorionkarzinom (83 %) zu. Die Histologie der Metastasen entsprach weitgehend der der Primärtumoren.

Von den zwei differenzierten Teratomen hatte eines bereits als Teratokarzinom metastasiert (ohne Tumormarkererhöhung!). Hierdurch wird die gängige Meinung bestätigt (94, 108), auch differenzierte Teratome zunächst als bösartig zu betrachten.

Bei der Metastasierung der Chorionkarzinome war auffällig, daß sie bei 4 Patienten zunächst über das Lymphsystem und nicht sofort hämatogen erfolgte. 2 dieser Patienten hatten zu einer sicherlich länger dauernden massiven retroperitonealen Metastasierung (in einem Fall als diff. Teratom) Lungenmetastasen. Bei 2 Patienten im Stadium IIB waren noch keine Lungenmetastasen nachweisbar, sie traten erst nach der RLA auf. Die in der Literatur (67, 76, 108) häufig angegebene, nahezu obligate hämatogene Metastasierung in die Lungen scheint daher für Chorionkarzinome mit anderen Tumorteilen nicht immer gegeben. Eine direkte Absiedlung in die Lungen, ohne Be-

teilung der retroperitonealen Lymphknoten, bot nur ein Patient. Bei einem weiteren trat der seltene Fall eines Chorionkarzinoms auf, das im Stadium I bereits diagnostiziert wurde.

Die in diesem Patientengut durchschnittliche Anamnesedauer von 9 Wochen ist relativ kurz. Andere Untersuchungen ergaben eine Anamnesedauer von i.d.R. 4-6 Monaten (32, 118, 131, 153). Auch erfolgte eine auswärtige konservative Vorbehandlung der Patienten nur in 3 Fällen bis zu maximal 4 Wochen. Trotz dieser relativ kurzen durchschnittlichen Anamnesedauer lag die Metastasierungsrate ebenfalls bei 50 %. Ein Zeichen dafür, daß Hodentumoren meistens schon weit fortgeschritten sind, ehe Symptome auftreten.

Zum Arzt führte die untersuchten Patienten meist eine schmerzlose Schwellung und/oder Verhärtung des Hodens, wie auch andere Autoren beobachteten.

Die Anzahl der Patienten mit Schmerzsymptomatik stimmte mit nur 22 % annähernd mit anderen Veröffentlichungen überein (131, 153). Allerdings ließen sich hier keine Zusammenhänge mit der Prognose bzw. dem Stadium oder auch der Ausdehnung des Tumors im Hoden herstellen (4 Patienten, bei denen der Tumor den Ductus deferens infiltrierte, hatten keine Schmerzen).

Eine Korrelation zwischen der Metastasierung und der Tumorausbreitung im Hoden war jedoch gegeben: Alle 10 Patienten, bei denen die Geschwulst den Nebenhoden oder Samenstrang infiltrierte, wiesen Metastasen auf.

Die diagnostischen Möglichkeiten wurden durch die Einführung der Tumormarkerdiagnostik erheblich verbessert. Die Ansprechquote des AFP lag mit 66 % zwischen den Werten von WALDMANN/MCINTIRE (160) (75 %) und denen von SCARDINO et al. (129) (59 %). Ein positiver β -HCG Befund

ergab sich in 78 % der Fälle. Dies entspricht in etwa den Berichten von SCARDINO et al., die 77 % fanden. Bei unserer, wenn auch kleinen Fallzahl von 14 Patienten, bei denen beide Tumormarker bestimmt wurden, ergab sich bei 86 % eine Erhöhung zumindest eines Markers (Literatur 90 % (66, 82, 129)). Da jedoch auch hier 14 % der Patienten keine Erhöhung der Tumormarker aufwiesen (falsch-negativ), darf eine negative Tumormarkeruntersuchung nicht als Ausschlußdiagnostik eines Hodentumors gewertet werden. Ein positiver Befund war jedoch auch in dieser Untersuchung immer zutreffend.

Die von JAVADPOUR et al. (66) postulierte Korrelation zwischen Tumor- bzw. Metastasenmasse und Tumormarkerspiegel konnte nicht bestätigt werden. Dagegen zeichnete sich auch hier ab, daß bei Patienten mit postoperativ erhöhten Tumormarkerwerten ungünstigere Verläufe zu erwarten sind: Von 6 Patienten im Stadium IIB mit erhöhten Spiegeln nach RLA bekamen 3 zunächst Lungenmetastasen, trotz Chemotherapie. Ein Kranker im Stadium I mit postoperativ erhöhten β -HCG Werten verstarb nach 9 Monaten an einem Darm-Tumor mit Blutung.

Anhaltend erhöhte Tumormarkerwerte nach Orchiektomie bedeuteten in diesem Krankengut nicht, wie SCARDINO et al. (129) fanden, daß bei der RLA auch Metastasen zu Tage traten. 5 Patienten, die nach der RLA als Stadium I klassifiziert wurden und ohne weitere Therapie rezidivfrei blieben, hatten vor der RLA noch pathologische Markerwerte, wenn auch gegenüber den Ursprungswerten erniedrigt. Bei SCARDINO et al. erwiesen sich ähnliche Befunde (bei 16 von 24 Patienten) als sicheres Zeichen von Metastasen, obwohl sich hierfür nach Orchiektomie und RLA zunächst kein Anhalt bot. Die Ursache für diese unterschiedlichen Beobachtungen könnte sein, daß bei den hier beschriebenen 5 Patienten sich noch erhöhte AFP-Spiegel infolge eines

verzögerten Abbaues bei initial sehr hohem Ausgangswert fanden. Daher kann aus dem AFP-Markerabfall, zumal wenn die RLA schon nach 10 Tagen erfolgt, nur in wenigen Fällen sicher gefolgert werden, ob eine Metastasierung vorliegt oder nicht. Die Ergebnisse von SCARDINO et al. werden daher vorwiegend auf der Auswertung des β -HCG beruhen, das mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden erheblich schneller reagiert als AFP. Ein Verzögerter oder ein nicht vollständiger Abbau dieses β -HCG-Tumormarkers kann sich innerhalb von 10 Tagen erweisen und damit den Verdacht auf eine Metastasierung erhärten.

Nach den Erfahrungen mit dem vorliegenden Krankengut liegt der entscheidende Fortschritt der Tumormarkerdiagnostik in der für die Patienten kaum belastenden und relativ zuverlässigen Verlaufskontrolle nach der Primärtherapie und während der Nachbehandlung (82). Aufgrund der guten Ansprechquote (ca. 90 %) der Tumormarker kann Patienten im Stadium I die Chemotherapie erspart werden, solange die Werte im Normbereich bleiben. Bei Patienten mit Metastasen kann durch Beobachtung des Markerverlaufs die Therapie gut gesteuert und der Erfolg kontrolliert werden.

Die Durchführung eines Pregnosticon-Tests^R ist nach wie vor anzuraten, da das Ergebnis gegenüber der Bestimmung des β -HCG im Serum, binnen kürzester Zeit zur Verfügung steht. In dieser Untersuchung hatten 15 % (6 von 40) der Patienten einen positiven Pregnosticon-Test^R. Der schon von DIXON und MOORE (29) aufgezeigte Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhter Gonadotropinkonzentration im Urin (heute Pregnosticon-Test^R) und ungünstiger Prognose bestätigte sich auch hier - von 5 verstorbenen Patienten hatten 3 einen positiven Test.

Als aussagefähiges Verfahren zur Stadieneinteilung und Metastasensuche hat sich die bilaterale pedale Lympho-

graphie mit einer guten Treffsicherheit von 83 %, entwickelt. In der Literatur (61, 92, 94, 153, 161, 162) sind die Zuverlässigkeitswerte in den letzten Jahren mit zunehmender Verbreitung der Methode von ca. 50 % auf ca. 90 % gestiegen. Fehlinterpretationen falsch-positiver Art waren in entzündlichen Lymphknotenveränderungen begründet. Falsch-negative Ergebnisse ergaben sich wegen zu geringer Größe der Metastasen (<3mm), hier ist die Grenze der Methode zu erblicken (112, 144).

Bei 59 % der Erkrankten in den Stadien II - IV war die Metastasierung bereits so ausgeprägt, daß sie eine Harnleiterverdrängung bewirkte, die im Infusionsurogramm sichtbar wurde.

Für die Entscheidung, ob eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie (PLA) durchgeführt wird oder nicht, ist jedoch wesentlich, ob Lungenmetastasen festgestellt werden können. Als radiologisches Routineverfahren zum Nachweis dient die Thorax-Übersichtsaufnahme, die bei uns in 2 Fällen einen positiven Befund ergab. In 2 weiteren Fällen war es hiermit nicht möglich, die Metastasen zu verifizieren (einmal präoperativ, einmal postoperativ bei der Entwicklung von Lungenmetastasen). Dies gelang erst durch den Einsatz der Computer-Tomographie. Da die Lungenmetastasierung (Stad. IV) die Therapie entscheidend ändert - erst Chemotherapie, dann PLA - ist die Anfertigung eines zusätzlichen Computer-Tomogrammes der Lunge und des Abdomens bei Patienten mit gesichertem Hodentumor und negativer Thorax-Übersichtsaufnahme zu fordern (168). Hiermit können Metastasen nicht nur in Lunge, Leber und anderen viszerale Organen nachgewiesen werden, sondern auch im Retroperitoneum.

Die erste therapeutische Maßnahme war bei allen 40 Kranken (33 im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder) die hohe inguinale Absetzung des betroffenen Hodens.

Den nächsten Therapieschritt bei Patienten der Stadien I und II stellte die radikale bilaterale retroperitoneale Lymphadenektomie dar (39 Patienten). Dabei fiel auf, daß das Crossing-over bei der lymphogenen Metastasierung von rechts nach links bei dem untersuchten Patientengut mit 3 von 10 Fällen gegenüber den 15 % von RAY et al. (124) häufig vorkam. Auch fand sich im Gegensatz zu RAY et al. ein Crossing-over von links nach rechts (2 Fälle). Da diese Beobachtungen auch in anderen Untersuchungen gemacht wurden (40, 61, 67), scheint zum jetzigen Zeitpunkt nur die radikale bilaterale Lymphadenektomie die vollen Möglichkeiten der operativen Metastasenentfernung im Retroperitoneum auszuschöpfen. Bleibt wie bei der unilateralen RLA das lymphatische Gewebe (vor allem auf der linken Seite) erhalten, muß befürchtet werden, daß Metastasen in diesen Lymphknoten zurückbleiben.

Der Hauptnachteil des radikalen Vorgehens ist die etwas höhere Komplikationsrate, wobei vor allem der Verlust der prograden Ejakulation zu nennen ist. Die Impotentia generandi trat bei diesen Kranken zu 95 % ein. Die Angaben hierfür schwanken in der Literatur in Abhängigkeit von der Radikalität der RLA zwischen 36 % - 100 % (2, 7, 31, 74, 80, 84, 85, 117, 135, 140, 142, 165). Da jedoch gerade Operateure, die radikal vorgehen, gute Überlebensraten erzielen (31, 142), sollte bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung die Überlebenschance nicht zu gunsten der Ejakulation reduziert werden.

In der Nachbehandlung der nicht-seminomatösen Keimzellgeschwülste hat sich die Chemotherapie gegenüber der Radiotherapie durchgesetzt. Die Chemotherapie erfolgt mittlerweile, wie von DONOHUE (31) und EINHORN (36) und anderen Autoren (42, 67, 155) empfohlen: Im Stadium I wird an die RLA keine weitere Therapie (nur Überwachung), im Stadium II eine Polychemotherapie nach EINHORN angeschlossen. Bei insgesamt 14 Patienten in den

Stadien II - IV mit ausschließlich chemotherapeutischer Nachbehandlung hat sich dieses Vorgehen bewährt. 13 Kranke sind in Vollremission, darunter 4 Kranke, die nach der RLA Lungenmetastasen und einer der retroperitoneale Metastasen entwickelte. Dies entspricht Berichten von DONOHUE et al. (31), bei denen von 14 IIB Patienten 7 nach der RLA Lungenmetastasen bekamen, die jedoch auch alle nach dem Therapieschema von EINHORN erfolgreich behandelt werden konnten.

Die allgemeine 2-Jahresüberlebensrate der lymphadenektomierten Patienten mit Hodentumoren beträgt in dem besprochenen Krankengut 81 % (21 von 26 Patienten). Werden nur die nicht-seminomatösen Keimzelltumoren berücksichtigt, beträgt die 2-Jahresüberlebensrate 82 % (18 von 22 Patienten). Dieses Ergebnis stellt im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Überlebensraten (vgl. Tab. 12 S. 66) von im Durchschnitt 68 % einen guten Erfolg dar, zumal in dieser Zahl auch 3 Patienten im Stadium IV enthalten sind. Neben dem Ergebnis der Stadium I Patienten mit einer Überlebensrate von 87 % (13 von 15) waren die Therapieerfolge bei den Stadium II und IV-Patienten mit 6 von 8 (75 %) und 2 von 3 Überlebenden wesentlich für das günstige Gesamtergebnis verantwortlich.

Es ist zu erwarten, daß durch den Einsatz der Polychemotherapie als Nachbehandlung das Ergebnis in den nächsten Jahren, wie bei DONOHUE (31) und EINHORN (36) und SKINNER (135) weiter verbessert werden kann. Die genannten Autoren erreichten bereits 2-Jahresüberlebensraten für die Stadien I und II von über 90 %. Dieses Ergebnis scheint auch in diesem Krankengut realisiert, nachdem von 13 Patienten bisher 12 in Vollremission leben. Vor allem scheinen auch Patienten mit Chorionkarzinomen von der verbesserten systemischen Tumorthherapie zu profitieren.

Die in der Literatur (59, 135) verbreitete Meinung, daß

eine 2-Jahresstatistik einer 5-Jahresstatistik über die Überlebensdauer bei Hodentumoren kaum nachsteht, bestätigte sich in dieser Untersuchung: alle Kranken, die ihrem Tumorleiden erlagen, sind innerhalb 2 Jahren gestorben.

Die Nachuntersuchung von 28 Kranken ergab auch hier, daß alle nach einer gewissen Zeit (6 - 9 Monaten) wieder voll berufsfähig und auch in ihrem Allgemeinbefinden meist nicht mehr eingeschränkt waren (26 von 28 Patienten).

Etwa ein Fünftel der Erkrankten (8 von 38) entwickelten im Verlauf mehrerer Monate eine Hydrocele testis. Nach WAGNER und ATROBA (159), die über 3 Fälle mit Hydrocelen nach RLA berichten und MCBRIEN et al. (98) sind neben den Hauptlymphbahnen, die an der hinteren Bauchwand zu den Lymphknoten in Höhe von L_1 und L_4 ziehen, auch das Vas deferens begleitende Lymphbahnen mit Anschluß an die Lymphonodi iliacae, für die Lymphdrainage der Hoden verantwortlich. Diese wurden in diesem Krankengut unterbrochen, da aus Gründen der Radikalität auch die Iliaca communis der tumorkontralateralen Seite bis zu ihrer Teilung vom lymphatischen Gewebe freipräpariert wurden. Möglicherweise haben sich daher, wegen der Radikalität bei Patienten, die über keine weiteren lymphatischen Kollateralen mehr verfügten, Hydrocelen an dem nach Semikastration verbliebenen Hoden gebildet.

In den Jahren nach der erfolgreichen Hodentumorthherapie zeichnete sich, insbesondere bei jungen Patienten mit Kinderwunsch, der Ejakulationsverlust als Hauptproblem ab. Lösungen für dieses Problem stehen momentan kaum zur Verfügung. Derzeit werden die Kranken vor der RLA auf die Möglichkeit hingewiesen, Ejakulat bei einer Samenbank zu deponieren. So besteht die Möglichkeit, bei späterem Kinderwunsch darauf zurückgreifen zu können.

Ansatzpunkte wären die noch zu verbessernde medikamentöse Beeinflussung der sympathischen Rezeptoren in der glatten

Muskulatur von Nebenhodenschweif, Prostata, Samenblasen und Samenleiter. Gewisse Erfolge auf diesem Gebiet verzeichneten JONAS et al. (71).

Ein weiterer Ansatzpunkt, zumindest für Patienten im Stadium I, bieten JAVADPOUR et al. (67): Bei mehr Erfahrung mit der Tumormarkerdiagnostik halten sie es in Zukunft für möglich, Stadium I-Patienten nicht zu lymphadenektomieren, sondern nur zu überwachen und eventuell adjuvant chemotherapeutisch zu behandeln.

D ZUSAMMENFASSUNG

Anhand zahlreicher Literaturangaben wird ein Überblick über die verschiedenen Klassifizierungen der Keimzelltumoren des Hodens, ihre Pathologie und Histologie, sowie ihr Metastasierungsverhalten gegeben.

Bei den Diagnostikverfahren wird neben der Röntgendiagnostik auf die Bedeutung der Tumormarker α -Fetoprotein und β -Human-Chorion-Gonadotropin (β -HCG) hingewiesen, die bei der Gruppe der nicht seminomatösen Keimzelltumoren des Hodens zu ca. 90 % nachweisbar sind.

Verschiedene, in der Literatur gebräuchliche Schemata zur Stadieneinteilung werden einander gegenübergestellt.

Die Therapie der nicht seminomatösen Keimzelltumoren kann chirurgisch, radiologisch, chemotherapeutisch oder durch deren Kombinationen erfolgen. Auf die - nach dem Schrifttum - derzeit erfolgreichste Behandlungsmethode, die retroperitoneale Lymphadenektomie nach inguinaler Semikastratio mit nachfolgender Chemotherapie - nach Tumorart und Stadium unterschiedlich kombiniert - wird ausführlich eingegangen.

Die Prognose der Erkrankung wird durch Gegenüberstellung zahlreicher Behandlungsergebnisse der verschiedenen Therapieverfahren aus dem Schrifttum, dargestellt.

Im zweiten Teil der Arbeit wird über 40 Hodentumorkranke berichtet, von denen 39 in der Zeit von 1974 bis 1979 im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München, nach Semikastratio radikal retroperitoneal lymphadenektomiert wurden.

Das Krankengut wird aufgegliedert entsprechend der Tumor-

histologie und dem Stadium der Tumorausbreitung, wobei dem Nachweis von Tumormarkern besondere Beachtung geschenkt wird.

Über die unterschiedlichen Verfahren der Nachbehandlung wird berichtet. Bis 1979 Bestrahlung, teils mit Chemotherapie kombiniert, ab 1979 nur noch Chemotherapie. Derzeit wird die Behandlung nach dem Einhorn'schen Chemotherapie-Schema bevorzugt.

Die Überprüfung der Behandlungsergebnisse zeigte, daß von den 40 Kranken 5 (12,5 %) innerhalb 2 Jahren ab Behandlungsbeginn verstorben waren, von den 35 Überlebenden konnten 28 nachuntersucht werden. Über 5 Kranke konnten Berichte eingeholt, lediglich von einem Kranken konnten keine genaueren Daten erhalten werden.

Der in der Literatur hervorgehobene diagnostische und prognostische Wert der Tumormarker hat sich in vielen Verlaufskontrollen bestätigt.

Die Therapie, hohe Semikastration, retroperitoneale Lymphadenektomie und chemotherapeutische Nachbehandlung, hat auch in diesem Krankengut zu einem Behandlungsergebnis geführt, das mit Berichten aus anderen Kliniken konform geht: 87,5 % der Kranken haben bis zum Ende der Nachuntersuchungen in Vollremission überlebt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABERLE, H.G. et al.: Therapie und Prognose der Hodentumoren: Das Teratokarzinom. Ergebnisse bei 52 Patienten. Strahlentherapie 154, 745 (1978)
- 2 ALBRECHT, D., NAGEL, R.: Verlust der Potentia generandi nach retroperitonealer Lymphadenektomie bei malignen Hodentumoren. Act.urol. 3, 91 (1972)
- 3 AMIEL, J.L. et al.: Les traitements actuels des cancers du testicule. Nouv. Presse Med. 5, 2929 (1976)
- 4 ANSFIELD, F.J. et al.: Triple drug therapy in testicular tumors. Cancer 24, 442 (1969)
- 5 ARNOLD, H.: Langzeitergebnisse der Chemotherapie maligner Hodentumoren. Therapiewoche 29, 6210 (1979)
- 6 BÄR, W.: Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases. Consequences for the WHO and the British nomenclatures, Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 370, 41 (1976)
- 7 BARTELS, H., MÖLLER, G.U.: Komplikationen nach retroperitonealer Lymphknotenausräumung bei malignen Hodenteratomen. Urologe A 13, 75 (1974)
- 8 BARZELL, W.E., WHITMORE, W.F. jr.: Clinical significance of biologic markers: memorial hospital experience. Sem.Onc. 6, 48 (1979)
- 9 BATATA, M.A., UNAL, A.: The role of radiation therapy in relation to stage and histology of testicular cancer. Sem. Onc. 6, 69 (1979)
- 10 BATTERMANN, J.J. et al.: Testicular tumors. Retrospective study. Arch. Chir. Nederl. 25, 457 (1973)
- 11 BLANDY, J.P.: Testicular neoplasms. In: Blandy, J.P. (Hrsg.), Urology, Blackwell Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1976, S. 1206
- 12 BRADFIELD, J.S. et al.: Carcinoma of the testis. An analysis of 104 patients with germinal tumors of the testis other than seminoma. Cancer 31, 633 (1973)

- 13 BRAUNSTEIN, G.D. et al.: Discordance of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular teratocarcinomas. *Cancer* 31, 1065 (1973)
- 14 BREHMER, B. et al.: Kombinierte operative und zytostatische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen metastasierten nicht-seminomatösen Hodentumoren. *Urologe A* 16, 331 (1971)
- 15 BUCK, A. S. et al.: Supraclavicular node biopsy and malignant testicular tumors. *J. Urol.* 107, 619 (1972)
- 16 BUDGE, J.L.: Ueber das Centrum genitospinale des Nervus sympathicus. *Virch.Arch.* 15, 115 (1858)
- 17 BURCHARDT, P. et al.: Über den Wert der Choriongonadotropinbestimmung bei Hodentumoren. *Urologe A* 9, 285 (1970)
- 18 BUSCH, F.M. et al.: Some use of lymphangiography in the management of testicular tumors. *J. Urol.* 93, 490 (1965)
- 19 CALDWELL, W.L.: Why retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors? *Urol.* 119, 754 (1978)
- 20 CAMPBELL, H.E.: The incidence of malignant growth of the undescended testicle - a reply and re-evaluation. *J. Urol.* 81, 663 (1959)
- 21 CAREY, R.W. et al.: Long-term unmaintained remissions after aggressive multidisciplinary treatment of advanced non-seminomatous testicular germ cell tumors. *J. Urol.* 118, 597 (1977)
- 22 CATALONA, W.J., RUBENSTEIN, M.A.: An incision for extended suprahilar retroperitoneal lymphadenektomie. *J. Urol.* 119, 316 (1978)
- 23 CHEVASSU, M.: Tumeurs du testicule. Diss. (Paris) 193, 239 (1906) zit. n. WURSTER, K.: Klassifizierung testikulärer Keimzellgeschwülste. Neue Gesichtspunkte auf Grund morphologischer Studien, Thieme, Stuttgart 1976
- 24 CHIAPPA, S.C. et al.: Lymphangiography and endolymphatic radiotherapy in testicular tumors. *Brit. J. Radiol.* 39, 498 (1966)
- 25 COLLINS, D.H., PUGH, C.B.: The Pathology of Testicular Tumors. *Brit. J. Urol.* 36, Suppl. (1964)

- 26 COLLINS, D.H., PUGH, C.B.: The pathology of testicular tumors. E.u. S. Livingston, Edinburgh (1965)
- 27 CUNEO, B.: Note sur les lymphatiques du testicle. Bull. Soc. Franc. Anat. 3, 105 (1901)
- 28 CVITKOVIC, E. et al.: Germ cell tumor chemotherapy update. Proc. Am. Soc. Clin. Onc. 18, 324 (1977)
- 29 DIXON, F.J., MOORE, R.A.: Tumors of the male sex organs. Atlas of Tumor Pathology Sect. VIII. Armed Forces Institute of Pathology, Washington (1952)
- 30 DIXON, F.J., MOORE, R.A.: Testicular Tumors. Cancer 6, 427 (1953)
- 31 DONOHUE, J.P. et al.: Improved management of non-seminomatous testis tumors. J. Urol. 121, 425 (1979)
- 32 DYKHUIZEN, R.F. et al.: The use of cobalt 60 telecurie-therapy or x-ray therapy with and without lymphadenektomie in the treatment of testis germinal tumors: a 20-year comparative study. J. Urol. 100, 321 (1968)
- 33 EARLE, J.D. et al.: Linear accelerator supervoltage radiation therapy: testicular tumors. Radio-logy 91, 1008 (1968)
- 34 EARLE, J.D. et al.: Supervoltage radiation therapy of the testicular tumors. Am. J. Roentgenol. 117, 653 (1973)
- 35 EDER, M.: Pathol. anatom. Hauptvortrag des Fachgebiets Urologie auf der 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 322, 783 (1968)
- 36 EINHORN, L.H., DONOHUE, J.P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J. Urol. 117, 65 (1977)
- 37 ELSÄSSER, E.: Harnableitung und Samentransport. Die Aufgaben des Wolff'schen Ganges. Münch. Med. Wschr. 116, 39 (1974)
- 38 ELSÄSSER, E., STÖHRER, M., BURGDÖRFER, H.: Der trockene Orgasmus. Ejakulationsstörungen bei organischen Erkrankungen und nach operativen Eingriffen. Sex. Med. 8, 505 (1979)

- 39 FALIN, L.I.: Experimental teratoma testis in the fowl. Amer.J. Cancer 38, 199 (1940)
- 40 FEIN, R.L., TABER, D.O.: Foot lymphangiography in the testis tumor patient. Cancer 24, 248 (1969)
- 41 FRIEDMAN, M.: Testis. In: FLETCHER, G.H. (Hrsg.): Textbook of Radiotherapy. Lea and Febiger, Philadelphia, 521 (1966)
- 42 GALLMEIER, W.M., BRUNTSCH, U.: Behandlung maligner Hodentumoren. Klinikarzt 8, 372 (1979)
- 43 GEHRING, G.G. et al.: Malignant degeneration of cryptorchid testis following orchiopexy. J. Urol. 112, 354 (1974)
- 44 GIERSTEN, J.C.: Malignant testicular tumours following mumps-orchitis. Acta path. microbiol. Scand. 42, 7 (1968)
- 45 GILBERT, B.J., HAMILTON, B.J.: Studies in malignant testis tumors. Incidence and nature of tumors in ectopic testis. Surg. Gynec. Obstet. 71, 731 (1940)
- 46 GILBERT, B.J.: Tumors of testis following mumpsorchitis. Case report and review of 24 cases. J. Urol. 51, 296 (1944)
- 47 GLÄSER, A., BÜNDGEN, W.: Klassifikation und Behandlung der Hodengeschwülste. Zbl. Chir. 94, 1273 (1969)
- 48 GROVE, S.J.: The cryptorchid problem. J. Urol. 71, 735 (1954)
- 49 GUILLOU, M.C. et al.: Orientation therapeutique actuelle dans les teratomes malins testiculaires à participation choriocarcinomeuse. A propos de 14 observations. J. Urol. Nephrol. (Paris) 82, 821 (1976)
- 50 HAUBERICH, R., HARMS, J.: Unfruchtbarkeit bei einseitigem Hodenkrebs. Strahlentherapie 146, 94 (1973)
- 51 HECKER, W.C. et al.: Frühbehandlung des Maldescensus testis. Dtsch. Med. Wschr. 17, 1325 (1972)
- 52 HEDINGER, C.: Zur Klassifizierung der Hodentumoren. Act. Urol. 4, 157 (1973)

- 53 HEDINGER, C.: Männliche Geschlechtsorgane. In: Eder, M. und Gedigk, P. (Hrsg.): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 29. Aufl., Springer Verlag, Heidelberg, New York (1975)
- 54 HEDINGER, C.: Pathologie der testikulären und paratestikulären Tumoren. Dtsch. Med. Wschr. 102, 489 (1977)
- 55 HENRY, S.C. et al.: Choriocarcinoma of the testis. J. Urol. 112, 105 (1974)
- 56 HERMANEK, P., SCHMIDT, T.: Die intraoperative histologische Schnellschnittuntersuchung. Urologe A 11, 82 (1972)
- 57 HILDENBRAND, G. et al.: Register und Verbundstudie für Hodentumoren - Bonn. Urologe B 20, 100 (1980)
- 58 HÖFFKEN, K., SCHMIDT, C.G.: Klassifikation und Stadieneinteilung der Hodentumoren. Dtsch. Med. Wschr. 102, 249 (1977)
- 59 HÖFFKEN, K., SCHMIDT, C.G.: Therapie der Hodentumoren. Dtsch. Med. Wschr. 102, 292 (1977)
- 60 HOLOPAINEN, Y.V.: High lumbar lymphectomy in arterial obstructive diseases of the lower limbs. Acta Chir. Scand. Suppl. 311 (1963)
- 61 HULTÉN, L. et al.: Funicular and pedal lymphangiography in testicular tumors. Acta Chir. Scand. 139, 746 (1973)
- 62 HUSSEY, D.H. et al.: The role of radiation therapy in the treatment of germinal cell tumors of the testis other than pure seminoma. Radiology 123, 175 (1977)
- 63 JACOBI, G.H.: Hodentumoren: Neuere endokrinologische und klinische Ergebnisse. Urologe A 17, 399 (1978)
- 64 JAMIESON, J.K., DOBSON, J.F.: The lymphatics of the testicle. Lancet 1, 493 (1910)
- 65 JANTSCHKEW, W. et al.: Trauma und Seminom. Z. ges. innere Med. 18, 709 (1963)

- 66 JAVADPOUR, N. et al.: The role of the radioimmuno-assay of serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumors. J. Urol. 119, 759 (1978)
- 67 JAVADPOUR, N.: The National Cancer Institute experience with testicular cancer. J. Urol. 120, 651 (1978)
- 68 JOHNSON, D.E. et al.: Cryptorchism and testicular tumorigenesis. Surgery 63, 919 (1968)
- 69 JOHNSON, D.E.: Testicular Tumors. 2. Aufl., Medical Examination Publ. Co., Flushing, N.Y. (1976)
- 70 JOHNSON, D.E.: Retroperitoneal lymphadenectomy: indications, complications and explications, Recent Results Cancer Res. 60, 221 (1977)
- 71 JONAS, D., LINZBACH, P., WEBER, W.: Behandlung der retrograden Ejakulation nach retroperitonealer Lymphadenektomie mit Midodrin. Urologe B 17, 49 (1977)
- 72 KADEMIAN, M. WIRTANEN, G.: Accuracy of bipedal lymphangiography in testicular tumors. Urology 9, 218 (1977)
- 73 KASWICK, J.A. et al.: Radical retroperitoneal lymph node dissection: How effective in removal of all retroperitoneal nodes? J. Urol. 115, 70 (1976)
- 74 KEDIA, K.R. et al.: Sexual function following high retroperitoneal lymphadenectomy. J. Urol. 114, 237 (1975)
- 75 KINMOTH, J.B. et al.: Lymphangiography. A technique for its clinical use in the lower limb. Brit. Med. J. 1, 940 (1955)
- 76 KÖRNER, F.: Diagnose und Therapie der malignen Hodentumoren. Enke Verlag, Stuttgart (1970)
- 77 KÖRNER, F.: Chemotherapy in testicular tumors. Recent Results Cancer Res. 60, 238 (1977)
- 78 KOLLIAS, G., BÜCKER, R.: Beiderseitige, bösartige Hodentumoren. Urologe A 12, 310 (1973)
- 79 KOLLIAS, G., SCHWARZHOFF, V.: Maligne Hodentumoren. Urologe A 13, 72 (1974)

- 80 KOM, C. et al.: Etiology of infertility after retroperitoneal lymphadenectomy. J. Urol. 105, 528 (1971)
- 81 LAMERZ, R., STAHLER, G., HIERMEYER, L. und v. LIEVEN, H.: Radioimmunologische Serumbestimmungen von Alpha-Fetoprotein bei Patienten mit Hodentumoren. Urologe A 16, 213 (1977)
- 82 LANGE, P.H. et al.: Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the management of testicular tumors. J. Urol. 118, 593 (1977)
- 83 LEE, J.A. et al.: Rise in mortality from tumors of the testis in Japan 1947 - 70. J. nat. Cancer Inst. 51, 1485 (1973)
- 84 LEITER, E., BRENDLER, H.: Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy. J. Urol. 98, 375 (1967)
- 85 LENZ, P., MERIDIES, R.: Fertilitätsstörungen nach retroperitonealer Lymphknotenausräumung wegen teratoider Hodentumoren. Act. Urol. 3, 87 (1972)
- 86 LEWIS, L.G.: Testis tumors: report on 250 cases. J. Urol. 59, 763 (1948)
- 87 LI, M.C. et al.: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of testis. JAMA 174, 1291 (1960)
- 88 v. LIEVEN, H.: Strahlentherapie - Grundlagen und Methoden. In: Lissner, J., Hug, O.: Radiologie. Enke Stuttgart (1975)
- 89 LUDWIG, G., NURI, M.: Differentialdiagnose der Hodenschwellung. Med. Welt 23, 1593 (1972)
- 90 LYNCH, D.E. jr. et al.: Sandwich therapy in testis tumor: Current experience. J. Urol. 119, 612 (1978)
- 91 MAIER, J.G. et al.: An evaluation of lymphadenectomy in the treatment of malignant testicular germ cell neoplasms. J. Urol. 101, 356 (1969)
- 92 MAIER, J.G., SCHAMBER, D.T.: The role of lymphangiography in the diagnosis and treatment of malignant testicular tumors. Am. J. Roent. 3, 482 (1972)

- 93 MAIER, J.G., SULAK, M.H.: Radiation therapy in malignant testis tumors. *Cancer* 32, 1212 (1973)
- 94 MAIER, J.G., MITTEMEYER, B.: Carcinoma of the testis, 39, 981 (1977)
- 95 MANN, K. et al.: Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the management of testicular tumors. In: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. II, Ed.: Lehmann, F.G., Elsevier/North-Holland, Biomedical Press (1979)
- 96 MAYOR, G.: Zur Technik der Radikaloperation beim Hodenteratokarzinom. *Z. Urol.* 62, 927 (1969)
- 97 MAYOR, G., ZINGG, E.J.: *Urologische Operationen*. Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
- 98 MCBRIEN, M.P., EDWARDS, J.M., KINMOTH, J.B.: Lymphographie of the testis and its adnexa in the normal and in idiopathic hydrocele. *Arch. Surg.* 104, 830 (1972)
- 99 MEIENBERG, O.: Zur Frage der Klassifizierung von Hodentumoren unter besonderer Berücksichtigung der Einteilung von Collins und Pugh. *Virchows Arch. path. Anat.* 353, 10 (1971)
- 100 MEMO, R.A. et al.: The changing role of chemotherapy in treatment of non-seminomatous germinal testicular cancer. *J. Urol.* 117, 177 (1977)
- 101 MERIDIES, R.: Zur Diagnose und Behandlung von Hodentumoren. *Therapiewoche* 26, 2198 (1976)
- 102 MERRIN, C. et al.: Multimodal treatment of advanced testicular tumor with radical reductive surgery and multisequential chemotherapy with Cis-Platinum, Bleomycin, Vinblastin, Vincristin and Actinomycin D. *J. Urol.* 120, 73 (1978)
- 103 MIEDEMA, E.B. et al.: Chylous ascites complicating retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumors: Management with peritoneovenous shunting. *J. Urol.* 120, 377 (1978)
- 104 MIKUZ, G.: Klassifizierungsprobleme der Hodengeschwülste. *Pathologe* 1, 40 (1979)
- 105 MILLER, A., SELJELID, R.: Histopathologie classification and natural history of malignant testis tumors in Norway 1959 - 1963. *Cancer* 28, 1054 (1971)

- 106 MORROW, T.W., SOLOWAY, M.S.: Leserbrief J. Urol.
119, 710 (1978)
- 107 MOSTOFI, F.K.: Testicular tumors. Cancer 32, 1186
(1973)
- 108 MOSTOFI, F.K., PRICE, E.B.: Tumors of the male genital
system. Atlas of tumor pathology, Second Series,
Fascicle VIII, Armed Forces Institute of Patho-
logy, Washington/D.C. (1973)
- 109 MOSTOFI, F.K., SOBIN, L.H.: Histological typing of
testis tumours. No. 16, WHO, Geneva (1977)
- 110 NAGAMATSU, G.R.: A new extraperitoneal approach for
bilateral retroperitoneal lymphnode dissection
in testis tumor. J. Urol. 90, 588 (1963)
- 111 NAGEL, R., HAUGE, A.: Retroperitoneale Lymphknoten-
ausräumung bei teratoiden und embryonalen Ho-
dentumoren. Act. Urol. 1, 9 (1970)
- 112 NAGEL, R.: Der heutige Stand der Therapie maligner
Hodentumoren. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)
64, 1543 (1975)
- 113 NARAYAMA, A.S. et al.: Serum markers in testicular
tumors. J. Urol. 121, 51 (1979)
- 114 NEFZGER, M.D., MOSTOFI, F.K.: Survival after surgery
for germinal malignancies of the testis. I. Rates
of Survival in tumor groups. Cancer 30, 1225
(1972)
- 115 NEFZGER, M.D., MOSTOFI, F.K.: Survival after surgery
for germinal malignancies of the testis. II. Ef-
fects of surgery and radiation therapy. Cancer
30, 1233 (1972)
- 116 NICHOLSON, T.C. et al.: Lymphadenectomy combined
with preoperative and postoperative cobalt 60
teletherapy in the management of embryonal
carcinoma and teratocarcinoma of the testis.
J. Urol. 112, 109 (1974)
- 117 NITZSCHE, L., ZEPNICK, M.: Einige aktuelle Probleme
zur Prognose und Therapie der malignen Hoden-
tumoren. Zbl. Chir. 102, 161 (1977)
- 118 PATTON, J.F. et al.: Diagnosis and treatment of
tumors of the testis. JAMA 171, 2194 (1959)

- 119 PATTON, J.F. et al.: Diagnosis and treatment of testicular tumors. Amer. J. Surg. 99, 525 (1960)
- 120 PECKHAM, M.J., McELWAIN, T.J.: Radiotherapy of testicular tumors. Proc. roy. Soc. Med. 67, 300 (1974)
- 121 PIERCE, G.B. et al.: Ultrastructural analysis of the early development of teratocarcinoma, J. nat. Cancer Inst. 39, 755 (1967)
- 122 PITTS, W.R. jr., MARSHALL, V.F.: Radical retroperitoneal surgery: a 25-year experience. J. Urol. 119, 37 (1978)
- 123 PUGH, R.C.: Pathology of the testis. Blackwell Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1976)
- 124 RAY, B. et al.: Distribution of retroperitoneal lymphnode metastases in testicular germinal tumors. Cancer 33, 340 (1974)
- 125 ROBERTS, J.B.: Excision of the lumbar lymphatic nodes and spermatic vein in malignant diseases of the testicle. Amer. J. Surg. 36, 539 (1902)
- 126 RÜHL, L., HOCHBERG, K.: Beitrag zur Klinik und Therapie der Hodentumoren. Urologe A 7, 311 (1968)
- 127 SAFER, M.L. et al.: Lymphangiographic accuracy in the staging of testicular tumors. Cancer 35, 1603 (1975)
- 128 SAMUELS, M.L. et al.: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. Cancer 36, 318 (1975)
- 129 SCARDINO, P.T. et al.: The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. J. Urol. 118, 994 (1977)
- 130 SCHMIDT, C.G.: Stellung der Chemotherapie in der Behandlung der Hodentumoren, Urologe B 20, 119 (1980)
- 131 SCHMIEDT, E.: Hodentumoren. Wien. med. Wschr. 120, 592 (1970)
- 132 SIGEL, A.: Hodentumoren. Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 800 (1968)

- 133 SIGEL, A., HERMANEK, P., CHLEPAS, S.: Lymphchirurgie des Hodentumors. Chirurg 44, 494 (1973)
- 134 SKINNER, D.G., LEADBETTER, W.F.: The surgical management of testis tumors. J. Urol. 100, 84 (1971)
- 135 SKINNER, D.G.: Non-seminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. J. Urol. 115, 65 (1976)
- 136 SKINNER, D.G.: Advances in the management of non-seminomatous germinal tumors of the testis. Brit. J. Urol. 49, 553 (1977)
- 137 SMITHERS, D.W. et al.: Fertility after unilateral orchidectomy and radiotherapy for patients with malignant tumours of the testis. Brit. Med. J. 4, 77 (1973)
- 138 SMITHWICK, R.H.: Surgical measures in hypertension. C.C. Thomas Springfield, Illinois (1951)
- 139 SONNTAG, R.W.: Die Behandlung der männlichen Urogenitaltumoren. Schweiz. med. Wschr. 108, 1404 (1978)
- 140 STAEBLER, G., EISENBERGER, F., GEBHARDT, R.: Zur Klinik und Therapie der Hodentumoren. Münchner Med. Wschr. 117, 777 (1975)
- 141 STAUBITZ, W.J. et al.: Surgical management of testis tumors. J. Urol. 101, 350 (1969)
- 142 STAUBITZ, W.J. et al.: Surgical management of testis tumors. J. Urol. 111, 205 (1974)
- 143 STEVENS, L.C.: Origin of testicular teratomas from premordial germ cells in mice. J. nat. Cancer Inst. 38, 549 (1967)
- 144 STORM, P.B. et al.: Evaluation of pedal lymphangiography in staging non-seminomatous testicular carcinoma. J. Urol. 118, 1000 (1977)
- 145 STOTER, G. et al.: Combination chemotherapy with Cis-Diammine-Platinum, Vinblastine and Bleomycin in advanced testicular non-seminoma. Lancet 1, 941 (1979)
- 146 STUTZMAN, R.E. et al.: Multiple germ cell tumors: reports of 3 cases, 1 with 3 primary lesions. J. Urol. 117, 733 (1977)

- 147 SULAK, M.H.: Classification of different pathologic types. JAMA 213, 91 (1970)
- 148 TEILUM, G. et al.: The histogenetic-embryologic basis for reappearance of Alpha-Fetoprotein. Acta path. microbiol. scand. A 83, 80 (1975)
- 149 THOMAS, I.G., BISCHOFF, A.J.: Tumors of the testis: analysis of 80 cases. J. Urol. 72, 411 (1954)
- 150 TRINCKAUF, H.H.: Ergebnisse und Erfahrungen mit der retroperitonealen Lymphadenektomie bei teratoiden Hodentumoren. Z. Urol. 70, 385 (1977)
- 151 TUMORZENTRUM MÜNCHEN, PROJEKTGRUPPE HODENTUMOREN: Richtlinien maligner Hodentumoren. Nicht veröffentlichtes Arbeitspapier (1979)
- 152 TUTTLE, J.P. jr. et al.: Embryonal Carcinoma of the testis in elderly men. J. Urol. 118, 1070 (1977)
- 153 VAHLENSIECK, W.: Hodentumoren I (Epidemiologie und Diagnostik). Z. Urol. 69, 929 (1976)
- 154 VAHLENSIECK, W.: Hodentumoren II (Therapie und Prognose). Z. Urol. 70, 59 (1977)
- 155 VAHLENSIECK, W. et al.: Therapie von Hodentumoren. Urologe B 20, 113 (1980)
- 156 VAITUKAITIS, J.L. et al.: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. 113, 751 (1972)
- 157 VAN DER WERF-MESSING, B.: Radiotherapeutic treatment of testicular tumors. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 1, 235 (1976)
- 158 VARGAS DELAUNOY, R. et al.: Behandlung der Hodentumoren. Urologe A 19, 113 (1980)
- 159 WAGNER, W., ATOBRA, F.: Die Hydrozele als Folge der retroperitonealen Lymphadenektomie wegen Hodentumor. Akt. Urol. 11, 107 (1980)
- 160 WALDMANN, T.A., McINTIRE, K.R.: The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. Cancer 34, 1510 (1974)

- 161 WALLACE, S., JING, B.S.: Lymphangiography: diagnosis of nodal metastases from testicular malignancies. JAMA 213, 94 (1970)
- 162 WALLACE, S. et al.: Lymphangiography in the determination of the metastatic carcinoma. The potential value of percutaneous lymph node biopsy. Cancer 39, 706 (1977)
- 163 WALSH, P.C. et al.: Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors. JAMA 217, 309 (1971)
- 164 WATSON, R.L.: Lymphography of testicular carcinoma. Sem. Onc. 6, 31 (1979)
- 165 WEIBBACH, L. et al.: Fertilitätsstörungen bei behandelten Hodentumorpatienten. Urologe A 13, 80 (1974)
- 166 WEIBBACH, L., VAHLENSIECK, W.: Labordiagnostische Maßnahmen bei Hodentumoren. Therapiewoche 26, 4262 (1976)
- 167 WEIBBACH, L., JANSSEN, P.L., BACH, D.: Die Implantation von Hodenprothesen unter Berücksichtigung psychischer Aspekte. Urologe A 18, 151 (1979)
- 168 WEIBBACH, L. et al.: Diagnostik bei Hodentumoren. Urologe B 20, 106 (1980)
- 169 WHITE, I.L. et al.: The autonomic nervous system: anatomy, physiology and surgical application. Mac Millan Co. New York (1952)
- 170 WHITMORE, W.F. jr.: The treatment of germinal tumors of the testis. Americ. Cancer Soc. (Hrsg.): Cancer Management: a special graduate course on cancer. Lippincott Philadelphia, 347 (1968)
- 171 WHITMORE, W.F. jr.: Surgical treatment of adult germinal testis tumors, Sem. Onc. 6, 55 (1979)
- 172 WILLIAMS, C.: Current dilemmas in the management of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Canc. Treat. Rev. 4, 275 (1977)
- 173 WURSTER, Karlheinz: Klassifizierung testikulärer Keimzellgeschwülste. Neue Gesichtspunkte auf Grund morphologischer Studien. Thieme Verlag Stuttgart (1976)
- 174 ZONDEK, B.: Versuch einer biologischen (hormonalen) Diagnostik beim malignen Hodentumor. Chirurg 2, 1072 (1930)

Herrn Professor Dr. E. Elsässer danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die vielen wertvollen Anregungen.

Den Herren Chefärzten Professor Dr. E. Elsässer und Dr. W. Schneider danke ich ferner für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen an ihrer Abteilung, die diese Arbeit erst ermöglichte.

Schließlich sei auch den Kollegen an der Urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, insbesondere Herrn Dr. H. Burgdörfer und Herrn OA Dr. M. Praetorius gedankt, die stets mit Rat und Tat zur Verfügung standen.

LEBENS LAUF

Michael Paul Scharf

geboren am 26. 6. 1949 in Görlitz

Konfession: katholisch

Eltern: Paul Scharf, Großhandelskaufmann
Ursula Scharf, geb. Günzel

Seit 1979 verheiratet mit Barbara Scharf, geb. Hörnig
3 Kinder

1955 - 1960 Volksschule in Regensburg

1960 - 1967 Donau-Oberrealschule Kelheim
Landschulheim

1967 - 1970 Werner von Siemens-Gymnasium in
Regensburg

1970 - 1976 Studium der Betriebswirtschafts-
lehre an der Ludwig-Maximilians-
Universität München mit Abschluß
als Diplom-Kaufmann

1976 - 1982 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

24. 5. 1982 Approbation als Arzt

7.1982 - 12.1983 Tätigkeit als Assistenzarzt an der
chirurgischen Abteilung des Kreis-
krankenhauses München-Pasing
(Chefarzt Dr. med. H. Föckers-
perger)

Seit 1.1.1984 Assistenzarzt an der Urologischen
Abteilung des Krankenhauses der
Barmherzigen Brüder München
(Chefärzte: Prof. Dr. med. E.
Elsässer und Dr. med. W. Schneider)

